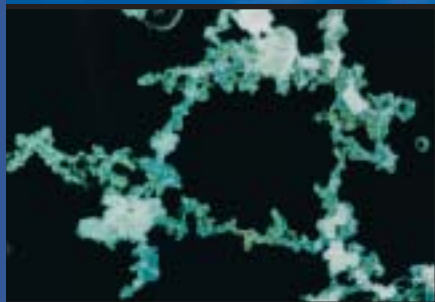


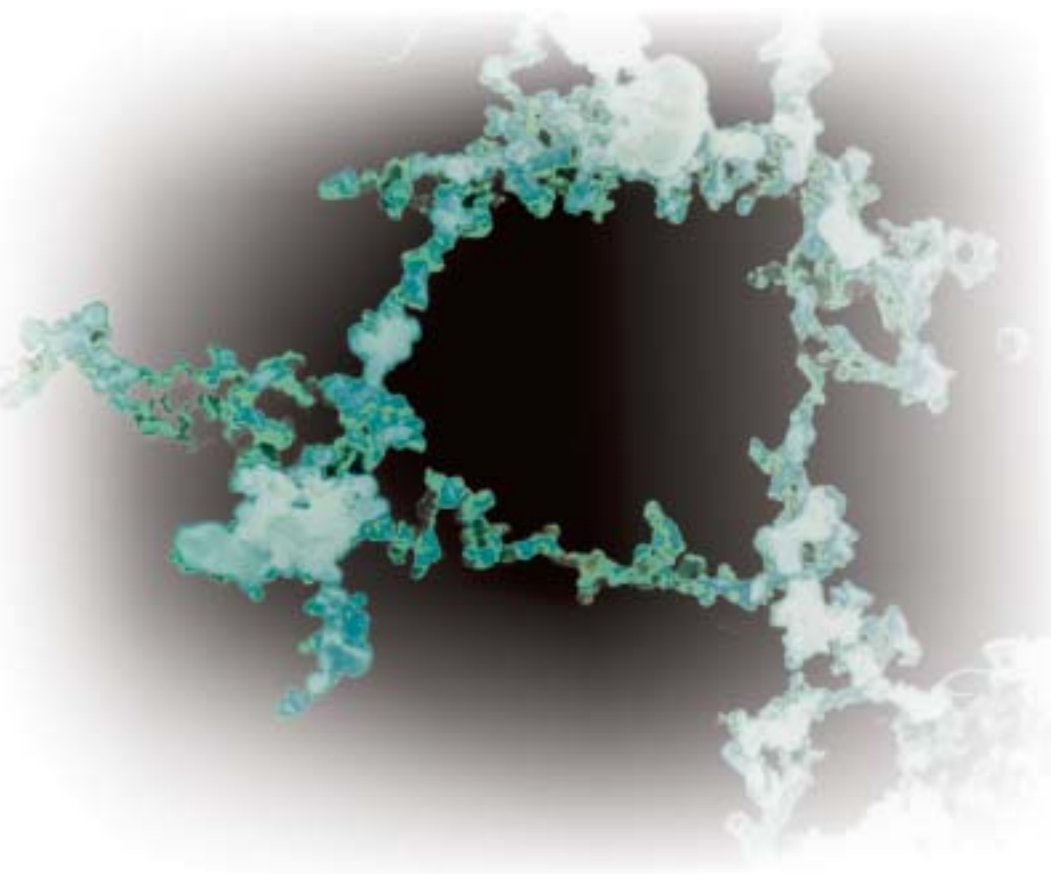


GSF – Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit
in der Helmholtz-Gemeinschaft



Großes Netzwerk für kleine Teilchen
**AEROSOLFORSCHUNG
IN DER GSF**





IMPRESSUM

Herausgeber

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Mitglied der Helmholtzgemeinschaft

Autoren und wissenschaftliche Beratung

Johannes Beckers, Heidrun Behrendt, Josef Cyrus, Sonja Duggen, Marion Frankenberger, Joachim Heinrich, Joachim Heyder, Wolfgang Kreyling, Konrad Maier, Georg Matuschek, Thomas Meyer, Winfried Möller, Annette Peters, Gerhard Scheuch, Holger Schulz, H.-Erich Wichmann, Klaus Wittmaack, Loems Ziegler-Heitbrock, Ralf Zimmermann

Redaktion

Ulrike Koller, Sonja Duggen, Heinz-Jörg Haury

Redaktionsbeirat

Joachim Heyder, Wolfgang Kreyling, H.-Erich Wichmann

Bildredaktion und -beratung

Ulrike Koller, Michael van den Heuvel, Ulrich Heinzmann, Shinji Takenaka, Klaus Wittmaack

unter Mitwirkung von

Brigitte Schmid, Monika Wiedemann

Titel:

Großes Bild: Gamma-Kamera zu Beobachtung des Verbleibs inhalierter Partikel im Körper (B.Müller); kleines Bild oben: Dieselrußpartikel

(Hans Ruedi Bramaz); kleines Bild unten: Schachtel mit künstlich synthetisierten DNA-Stücken als Grundlage für die Untersuchung des Einflusses inhalierter Partikel auf die Genexpression

Bildnachweis

Bernd Müller (Titel, S.2, S.9, S.13, S.15-17, S.28-33, S.44-53, S.64), Ulrich Heinzmann (S.3 oben), O.Meckes/EOS/Agentur Focus modifiziert (S.3 unten), Wolfgang Kreyling (S.4, S.23 Mitte, S.26 unten, S.61), Ursula Baumgart (S.5 oben, S.7 oben, S.36 unten re), G. Ferron (S.7 unten), UFZ - Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle (S.10 oben re, S.58), Heidrun Behrendt (S.10 unten li u. re, S.38, S.41 oben li), Gerhard Wanner (S.10 unten Mitte), Klaus Wittmaack (S.11 Mitte u. unten, S.12, S.13 unten li, S.18), GSF-Institut für Epidemiologie (S.11 Mitte, S.17 unten li, S.23 unten, S.36 Mitte, S.37 unten, S.41 unten, S.45 oben u. Mitte), Georg Matuschek (S.14), Ralf Zimmermann (S.17 Mitte, S.19), F1 online (S.20, S.21 oben, S.22 li, S.25 unten), Michael van den Heuvel (S.21 oben, S.33 oben, S.36 unten li, S.41 Mitte, S.43 oben, S.46 oben), Umweltbundesamt (S.21 unten), bildbox.com (S.22 unten li), Josef Cyrus (S.23 oben), Norbert Metz, BMW (S.24 unten li), Shinji Takenaka (S.24 unten re), Peter Gehr: Nachdruck aus: Respiratory Physiology and Neurobiology, Vol 32, 1978, pp 121 - 140, P.Gehr et al.: „The normal human lung: ultrastructure and morphometric

estimation of diffusion capacity“, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags“. (S.25 oben, S.27 oben, S.28 unten), GSF-Institut für Inhalationsbiologie (S.26), Boehringer Ingelheim International GmbH (S.30 unten), Bundesinstitut für Berufsbildung (modifiziert, S.34), Takenaka, Beck & Jennen (S.35 oben), Holger Schulz (S.35 unten), Fritz Krombach / Khandoga et al. (S.37 oben), A. Saxon, D. Siaz-Sanchez: Nature Immunology 6/2005 (modifiziert, S.39 oben), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Immunologie e.V. (S.39 unten), Heidrun Behrendt & W.M. Becker (Current Opinion Immunology Vol13 Nr. 6, modifiziert, S.40 unten), Joachim Heinrich (S.41 oben re, S.42 oben re, S.59 unten), Ingrid Weichenmeier (S.42 unten), Schaumann et al. in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol.170/2005 (modifiziert, S.42 oben li), Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie TU München (S.43), Claudia Reinhard in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 171/2005 (modifiziert, S.47 unten), Inamed (S.51 oben re), Asklepios Fachkliniken München-Gauting (S.53 unten), Damian G. Allis, Molecular Engineering Research Institute, Nanorex Inc., Syracuse University (S.2 oben, S.54), Hans-Ruedi Bramaz, Zürich (S.55, S.56 oben, S.67, S.68), Wilhelm Barthlott (S.55 Mitte), PhotoDisk Europe Ltd. (S.55 unten), Ralf Graupner (S.56 unten), ZENDOME GmbH Berlin, www.zendome.de (S.57), Michael Mehring (S.57 Mitte), Annette Peters (S.59 oben), Markus Amann, IIASA (S.60, S.62), DaimlerChrysler AG (S.63), Joachim Heyder (S.6, S.65 oben)

Layout und Grafik

Art&work, München, www.aw-production.de

Druck

Schoder Druck, Augsburg

Redaktionsanschrift

GSF - Forschungszentrum
Abteilung Öffentlichkeitsarbeit
Ingolstädter Landstr. 1
85764 Neuherberg
Tel.: 089/3187-2711
FAX: 089/3187-3324
e-Mail: oea@gsf.de
Internet: http://www.gsf.de

Auszüge aus diesem Heft dürfen ohne jede weitere Genehmigung wiedergegeben werden, vorausgesetzt, dass bei der Veröffentlichung die GSF genannt wird. Um ein Belegexemplar wird gebeten. Alle übrigen Rechte bleiben vorbehalten.

VORWORT

Die Diskussion um mögliche Gesundheitsrisiken durch Inhalation von Feinstäuben hat durch das Inkrafttreten der EU-Feinstaub-Richtlinie am 01. Januar 2005 neue Aktualität erhalten, zumal in mehreren deutschen Städten bereits nach wenigen Wochen die Grenzwerte an mehr als den erlaubten 35 Tagen überschritten waren.

Am GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit ist das Themenfeld Feinstäube keineswegs neu. Seit vielen Jahren widmen sich hier Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen der Partikelforschung. Sie untersuchen Herkunft und Eigenschaften der Partikel, erforschen Zusammenhänge mit biologischen Wirkungen und schätzen so mögliche Gesundheitsrisiken für den Menschen ab. Eine wesentliche Erkenntnis dieser gemeinsamen Anstrengungen an der GSF war nicht zuletzt, dass die gesundheitliche Bedeutung von Partikeln zunimmt, je kleiner sie sind. Dies führte zu einem Paradigmenwechsel in der Aerosolforschung und wird auch zukünftige Diskussionen um Partikelgrenzwerte und ihre Einhaltung prägen. Denn sollte sich bestätigen, nicht nur die Partikelmasse zählt, sondern gerade die ultrafeinen Partikel mit an der Entstehung umweltbedingter Gesundheitsstörungen beteiligt sind, müsste man für die Beurteilung der Luftqualität neben der Masse weitere Parameter hinzuziehen. Selbst die Einhaltung bestehender Grenzwerte könnte demnach nicht ausreichend gewährleisten, dass Gesundheitsrisiken reduziert würden.

Auch die chemische Zusammensetzung und weitere physikalische Parameter der Partikel werden bei der Erarbeitung gesetzlicher Regelwerke bislang nicht berücksichtigt, haben aber möglicherweise eine weitaus größere biologische Relevanz als bisher angenommen bzw. nachgewiesen.

Wegen dieser und anderer offener Fragen sieht es die GSF als ihre Aufgabe und Pflicht, ihre wissenschaftlichen Aktivitäten in diesem Forschungsbereich noch stärker voranzutreiben. Dazu wird die bereits gesammelte Expertise in Form eines neu gegründeten Forschungsnetzwerkes gebündelt. In diesem bundesweit zweifellos einzigartigen interdisziplinären Ansatz gehen die Wissenschaftler des GSF – Forschungszentrums gemeinsam dem Ziel nach, ihre auf dem Gebiet der Aerosolforschung bereits erreichte Spitzenstellung international zu erhalten und auszubauen. Neben ihrer internen Vernetzung innerhalb der GSF und der Helmholtz-Gemeinschaft arbeiten die Wissenschaftler eng mit Forschungsteams nationaler und internationaler Universitäten und Forschungseinrichtungen zusammen. Die Liste der Partner ist lang und reicht von den beiden Münchner Universitäten über Bern, Edinburgh, Rochester, Harvard und andere bis zur amerikanischen Umweltbehörde EPA.

Die vorliegende Broschüre will einen Einblick in die Teilbereiche der GSF-Aerosolforschung und ihre Vernetzung geben und damit einen bedeutenden Aspekt erfolgreicher Forschung unseres Zentrums an der Schnittstelle zwischen Umwelt und Gesundheit aufzeigen.

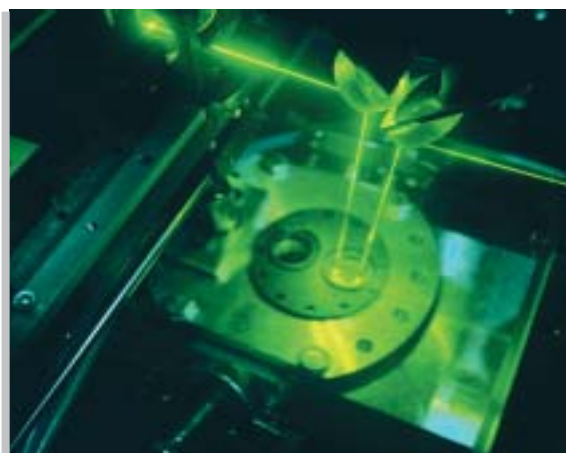
Prof. Dr. Dr. Ernst-Günter Afting
Wiss. Geschäftsführer



Dr. Hans Jahreis
Kaufmänn. Geschäftsführer



INHALT



Impressum

Vorwort	1
----------------	----------

Inhalt	2
---------------	----------

Aerosolforschung in der GSF	
-----------------------------	--

Ein erfolgreiches Netzwerk	3
-----------------------------------	----------

Von den Anfängen bis heute	5
-----------------------------------	----------

Unter die Lupe genommen	
Eigenschaften von Aerosolpartikeln	9

Sammeln und Analysieren	
Das Handwerkszeug der Aerosolforscher	15

Von der Quelle zum Menschen	
Die individuelle Exposition mit Partikeln	20

Zusammenspiel und Abwehr	
Partikel auf ihrem Weg durch den Körper	25

Die Lunge im Visier	
Partikelforschung in Kliniknähe	29

Verstaubte Gefäße	
Wenn ultrafeine Partikel Herz und Adern schädigen	34

Gefährliches Duo	
Partikel und Allergene bringen das Immunsystem durcheinander	38

Gene im Visier der Partikelforscher	
Die persönliche Last	44

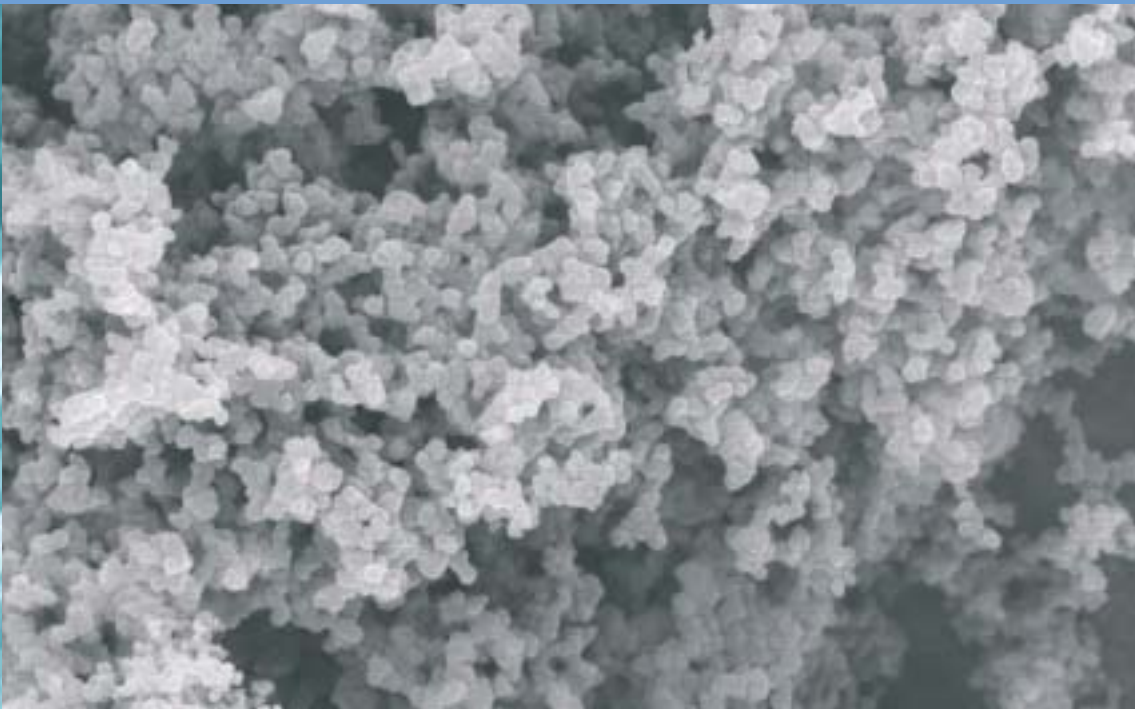
Aerosole in Diagnostik und Therapie	
Kleine Helfer	49

Chancen und Risiken der Nanotechnologie	
Schöne neue Welt?	54

Bewertung und Folgen für die Bevölkerung	
Risiko Feinstaub	58

Fragen an die Forschung	
Aerosolforschung quo vadis?	64

Glossar	68
----------------	-----------



Dieselfußpartikel
in 7000facher Ver-
größerung durch
das Auge des
Rasterelektronen-
mikroskops

Aufnahme:
U. Heinzmann

Aerosolforschung in der GSF

Ein erfolgreiches Netzwerk

Wissenschaftler verschiedener Institute arbeiten am GSF-Forschungszentrum eng vernetzt und mit Kooperationspartnern im In- und Ausland daran, das Geheimnis der Aerosolpartikel zu lüften: Sie erforschen die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften der winzigen Partikel, bringen sie in Zusammenhang mit biologischen Wirkungen und schätzen so mögliche Gesundheitsrisiken für den Menschen ab. Sie suchen nach Möglichkeiten der Nutzung von Aerosolpartikeln in Diagnostik und Therapie ebenso wie nach bislang unbekannten Risiken der Nanotechnologie.

Sie finden sich überall in der uns umgebenden Luft: Partikel unterschiedlichster Größe, Form, Zusammensetzung und Konzentration. Damit ist der unmittelbare Lebensraum des Menschen ein Aerosol, eine Suspension von Partikeln in Luft. Die winzigen Partikel sind vornehmlich anthropogenen Ursprungs.

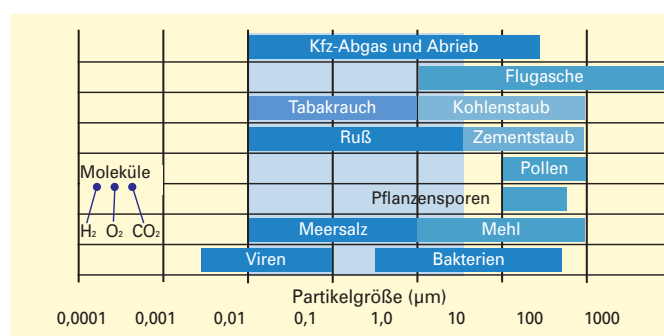
Sie entweichen mit dem Abgas von Autos, Häusern und Fabriken oder werden von der Erdoberfläche aufgewirbelt.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand gelten Umweltpartikel anthropogener Herkunft und unterhalb einer Größe von 2,5 Mikrometern als biologisch besonders relevant. Zum derzeitigen

Wissensstand hat nicht zuletzt die Aerosolforschung am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in Neuherberg bei München beigetragen.

Die Oberfläche des menschlichen Atemtraktes entspricht mit etwa 140 Quadratmetern ungefähr der Größe eines Tennisplatzes.

Über diese riesige Fläche kommt der Mensch unmittelbar in Kontakt mit seiner Umwelt. Mit jedem Atemzug inhaliert er Millionen von Partikeln unterschiedlicher Größe, Form und Zusammensetzung. Einmal eingeatmet lagern sich bestimmte Anteile der Partikel in den Atemwegen ab, gelan-



Die Größe von Partikeln im Umweltaerosol reicht von einem Nanometer bis über 100 Mikrometer (µm= millionstel Meter). Je nach Herkunft lassen sich die Partikel charakteristischen Größenbereichen zuordnen. Für die menschliche Gesundheit sind vor allem Partikel unterhalb einer Größe von 10 µm von Bedeutung.

Quelle: modifiziert nach O.Meckes/EOS/Agentur Focus

Langjährige Expertise und eine Vielfalt an Forschungsansätzen – eine solide Basis, auf welcher die verschiedenen GSF-Institute erfolgreich die offenen Fragen der Aerosolforschung anpacken.

Quelle: W. Kreyling



gen zum Teil in das Lungengewebe und die Blutbahn oder werden wieder ausgeatmet.

Es fällt nicht schwer, sich vorzustellen, dass die menschliche Gesundheit gefährdet sein kann, wenn die im Atemtrakt deponierten Partikel toxische Substanzen enthalten. Aus diesem potenti-

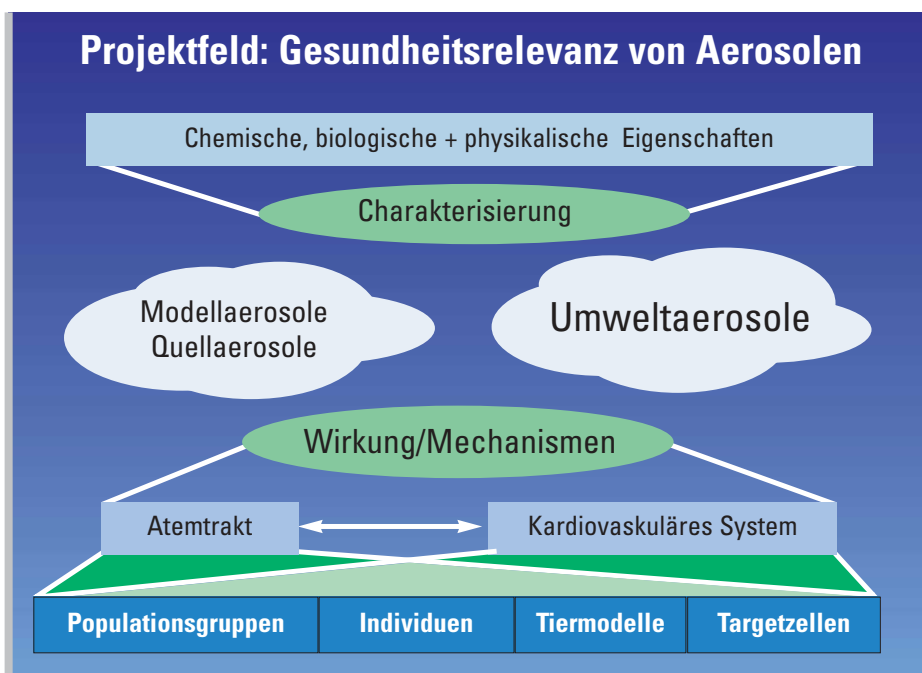
len Gesundheitsrisiko, dem sich der Mensch zeit seines Lebens nicht entziehen kann, ergeben sich Motivation und Pflicht für die GSF als Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit mit unterschiedlichen Ansätzen der Frage nachzugehen, inwieweit die Gesundheit des Menschen durch

Inhalation des Umweltaerosols gefährdet sein kann.

Vernetzt den Geheimnissen der Partikel auf der Spur

Das Umweltaerosol ist ein vielfältiges Gemisch aus tausenden von Substanzen, deren Wirkung nur zum Teil bekannt ist. Ferner ist offen, welche Wirkungen durch ein Zusammenspiel verschiedener Substanzeigenschaften und -effekte zu erklären sind. Vieles spricht dafür, dass nicht alle Personen, sondern offensichtlich nur empfindliche, sprich susceptible, Individuen mit gesundheitlichen Effekten reagieren. Für die Erforschung dieser komplexen Wirkungszusammenhänge ist daher ein koordiniertes Vorgehen unabdingbar.

In der GSF erfassen Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen Partikel und ihre möglichen Gesundheitsrisiken aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Die Partikel werden zunächst nach ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften charakterisiert. Eine andere Arbeitsgruppe untersucht, unter welchen Umständen der Mensch hohen Partikelkonzentrationen in besonde-



Die Komplexität von Aerosolpartikeln in ihren Eigenschaften und Wirkungen spiegelt sich in der Zielsetzung des Projektfeldes „Gesundheitsrelevanz von Aerosolen“ wider, das die GSF im Jahre 2000 gegründet hat: Verschiedenste Disziplinen vernetzen in ihrem gemeinsamen Vorgehen Charakterisierung, Dosimetrie und Exposition, Wirkungsforschung und Risikoforschung miteinander.

Quelle: W. Kreyling

rem Maße ausgesetzt ist. Wieder andere Kollegen gehen der Frage nach, wie die Partikel in den Organismus eindringen und wie sich der Körper gegen sie wehrt.

Auf eine Frage konzentriert sich derzeit die biomedizinische Aerosolforschung in besonderem Maße: Sind die Partikel per se oder sind womöglich nur einzelne Bestandteile der Partikel biologisch relevant? Diese Frage kann wiederum nur beantwortet werden, wenn die chemische Zusammensetzung und das toxische Potential zumindest der reaktiven Substanzen der Partikel bekannt ist.

Auf all diese Einzelaspekte aufbauend können schließlich die tatsächlichen Gesundheitsrisiken durch Partikel für den Menschen abgeschätzt werden.

Fest steht: So klein die Partikel auch sein mögen, der Forschungsbedarf ist groß und umso wichtiger ist eine Koordinierung der einzelnen Ansätze. Angesichts dessen gründeten die GSF-Institute für Inhalationsbiologie, Epidemiologie, Strahlenschutz und Ökologische Chemie im Jahre 2000 das Projektfeld „Gesundheitsrelevanz von Aerosolen“. „Gerade durch das vernetzte Wissen all dieser Disziplinen wird eine komplexe Risikoanalyse inhalierter Partikel möglich“ erörtert Wolfgang Kreyling, Koordinator des Projektfeldes.

Dass Aerosolpartikel auch positive Seiten haben können, nutzen unter anderem Wissenschaftler der klinischen Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF in Gauting,



Wolfgang Kreyling,
Koordinator
des GSF -
Projektfeldes
„Gesundheits-
relevanz von
Aerosolen“

Quelle:
U. Baumgart/GSF

indem sie mit Hilfe von Partikeln etwa Lungenemphyse an Patienten diagnostizieren. ■

Von den Anfängen bis heute

Mit der Gründung des GSF-Instituts für Biophysikalische Strahlenforschung im Jahr 1968 in Frankfurt begann das Zeitalter der biomedizinischen Aerosolforschung in der GSF.

Die Aerosol-Arbeitsgruppe des GSF-Instituts für Biophysikalische Strahlenforschung hatte sich zu Beginn ihrer Arbeit die Aufgabe gestellt, die primären Mechanismen der Deponierung von Partikeln im Atemtrakt und der Elimination dieser Teilchen aufzuklären, weil dies der erste Schritt zur quantitativen Risikoabschätzung inhalierter Stäube ist.

Dazu musste zunächst ein umfangreiches Instrumentarium entwickelt werden: Geeignete Testpartikel für humane Inhalationsstudien mussten erzeugt werden. Der im gesamten Atemtrakt deponierte Anteil der inhalierten Partikel wurde mit der online-Aerosolphotometrie erfasst; Ganzkörper-Gammastrahlenspektrometrie war er-



Die Anfänge der Aerosolforschung
an der GSF gehen zurück auf die Gründung des GSF-Instituts für Biophysikalische Strahlenforschung im Jahr 1968 in Frankfurt.
Von links: G. Scheuch, J. Heyder, C. Schiller, W. Stahlhofen, J. Gebhart, C. Roth, F. Haas.

Quelle: J. Heyder (links) / GSF

forderlich, um die jeweiligen Anteile in den einzelnen Regionen sowie die so genannte Clearance, also den eliminierten Anteil zu bestimmen. Mit diesem Instrumentarium war man nun in der Lage, die Partikeldeposition in den verschiedenen Regionen des Atemtrakts als Funktion von Größe und Dichte der Teilchen, des Atemflusses und der Atemzugdauer zu messen und analytisch vollständig zu beschreiben. Diese mathematische Beschreibung der regionalen

ten Partikeln ein wichtiges Thema. Grundlegende Prozesse, die das Verhalten der Partikel in Lunge und Atmosphäre bestimmen, waren aber noch nicht bekannt. So gründete einer der damals führenden Aerosolforscher, Norman Davies, 1970 die von Pergamon Press herausgegebene Zeitschrift „Aerosol Science“. In Frankfurt wurde die weltweit erste „Gesellschaft für Aerosolforschung“ gegründet und kurze Zeit später in den USA die „American Association for Aerosol Research“. 1972 war die GSF mit einem Plenarvortrag an der ersten internationalen Aerosoltagung in Minneapolis beteiligt. Gegenwärtig gibt es eine Vielzahl von Aerosolgesellschaften und -zeitschriften und alle vier Jahre werden gemeinsame internationale Tagungen aller Gesellschaften durchgeführt, die sechste 2002 in Taipeh. GSF-Wissenschaftler wirkten und wirken sowohl an der Herausgabe fast aller Aerosolzeitschriften als auch an der Organisation der Tagungen mit. Darüber hinaus führt die GSF seit vielen Jahren den Vorsitz in der „Particle-Lung Interaction Working Group“ der European Aerosol Association, einem Zusammenschluss aller europäischen Aerosolgesellschaften.

Mit der Berufung von Wolfgang Jacobi zum Institutsleiter des GSF-Instituts für Strahlenschutz kam 1979 die biomedizinische Aerosolforschung auch nach Neuherberg, ursprünglich um die Strahlenbelastung abzuschätzen, die von radioaktiven Partikeln im Atemtrakt ausgeht. Dazu untersuchte man das Verhalten radioaktiver Partikel im Atemtrakt von Säugetieren und die Mechanismen der Elimination, sprich Clearance, deponierter Partikel aus dem Atemtrakt. Vor allem die Löslichkeit der Partikel bei ihrer Elimination aus dem Atemtrakt interessierte die Forscher. Die inter-

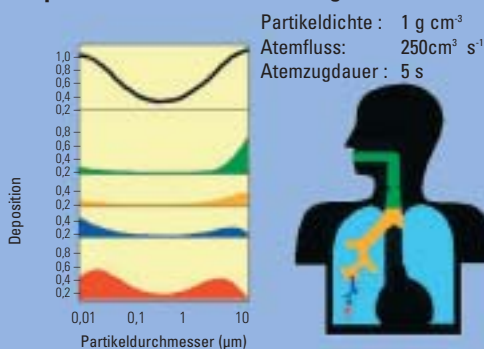
ationale Reputation dieser Aerosolgruppe führte zu ihrer Einbindung in die Strahlenforschung der Europäischen Gemeinschaft. Ihre Aufgabe war es, die Clearance radioaktiver Partikel aus dem Atemtrakt verschiedener Säugetierspezies einschließlich des Menschen als Funktion der Partikelgröße und den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Partikel zu dokumentieren.

Die Wirkung im Visier

Zu Beginn der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts stand für die GSF fest, dass neben der Depositions- und Clearanceforschung an Mensch und Tier auch die Wirkung inhalierter Partikel untersucht werden muss. 1986 wurde deshalb unter Leitung von Joachim Heyder ein „Projekt Inhalation“ gegründet, in dem die Aerosolgruppen der GSF-Institute für Biophysikalische Strahlenforschung und Strahlenschutz und eine Gruppe aus der GSF-Abteilung für Enzymchemie zusammengefasst wurden. Mit Hilfe der Enzymchemiker gelang es, Reaktionen, die Umwelttoxinen in biologischen Geweben auslösen, aufzuklären. Das Projekt Inhalation sollte untersuchen, ob das Umwelt-aerosol ein Gesundheitsrisiko für den Menschen darstellt und ob

Quelle: J. Heyder

Mittlere Partikeldeposition im gesunden Respirationstrakt bei Ruheatmung durch den Mund

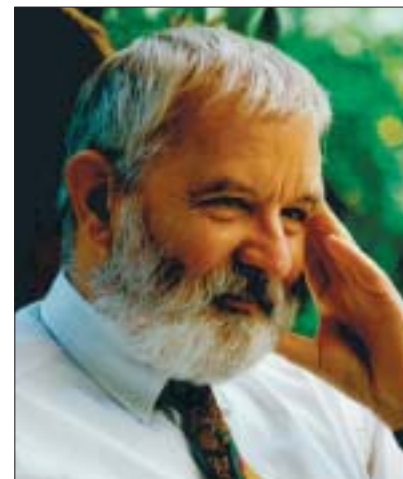


Mittlere Depositionswahrscheinlichkeit von Partikeln im gesamten Atemtrakt (schwarz), in den extrathorakalen Atemwegen (grün), in den Bronchien (orange), den Bronchiolen (blau) und in den peripheren Lufträumen (rot) als Funktion der Partikelgröße.

Deposition bildete die Grundlage für das von der International Commission on Radiological Protection (ICRP) publizierte Depositionsmodell, das heute weltweit zur Abschätzung der im Atemtrakt abgelagerten Partikelzahl oder -masse benutzt wird.

Partikelforschung auf internationalem Parkett

Das Engagement der GSF in der biomedizinischen Aerosolforschung ging einher mit einem Aufschwung des gesamten Forschungszweiges in den Industrieländern. Man hatte erkannt: Sowohl für die Gesundheits- als auch für die Klimaforschung wurde die zunehmende Belastung der Atmosphäre mit anthropogen generier-



Joachim Heyder, bis Ende 2004 Leiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie.

Quelle: J. Heyder



H.-Erich Wichmann, Leiter des GSF-Instituts für Epidemiologie. Quelle: U. Baumgart/GSF

inerte Partikel zur Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen genutzt werden können. Dazu wurden in Neuherberg tierexperimentell Langzeitexpositions-Studien mit sauren und reaktiven Schwefelverbindungen durchgeführt, sowie funktionelle und strukturelle Veränderungen der Tierlungen analysiert. Ein überraschendes und herausragendes Ergebnis war, dass die Langzeitexposition inhalierter reaktiver Schwefelgruppen durch gleichzeitig inhalede saure Aerosole nicht verstärkt, sondern kompensiert wird, und dass die Inhalation saurer Aerosole keine Langzeitwirkung zur Folge hat. In Kooperation mit der Abteilung für Pneumologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in Großhadern wurde das diagnostische Potential inerter Aerosole in der Pneumologie erforscht. Gegenwärtig werden solche Aerosole zur Früherkennung des Lungenemphysems herangezogen. Nach einer Laufzeit von sieben Jahren wurden die Arbeiten ab 1993 in dem neu gegründeten GSF-Institut für Inhalationsbiologie weitergeführt.

In vivo- und in vitro-Studien des Instituts für Inhalationsbiologie haben inzwischen die Partikeloberfläche als weiteren relevanten Dosisparameter identifiziert – zu-

gleich eine Bestätigung der bisherigen Hypothese: Je kleiner die Teilchen – und entsprechend größer ihre Oberfläche –, desto gefährlicher können sie sein.

Die anfänglich auf die Atemwege als Zielorgan bezogene Aerosolforschung der GSF weitet sich seit einigen Jahren auf das Herz-Kreislauf-System aus, da sich herausgestellt hat, dass ultrafeine Partikel in das Lungenepithel eindringen und bis in das Blut gelangen können.

Im Jahr 1989 gründete die GSF das Institut für Epidemiologie. Unter Leitung von H.-Erich Wichmann widmete es sich von Anfang an intensiv der umweltepi-

demologischen Forschung und setzte dabei seine Schwerpunkte zunächst in den neuen Bundesländern. So wurde 1990 die „Außenstelle Erfurt“ eingerichtet, in welcher Studien zu Kurz- und Langzeiteffekten von Umweltbelastungen bei Erwachsenen und Kindern in Sachsen-Anhalt betreut werden. Hier konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Atemwegssymptome bei Kindern mit der Höhe der Belastung durch Schwebstaub zunehmen und nach erheblicher Verbesserung der Luftqualität innerhalb von sechs Jahren deutlich zurückgingen.

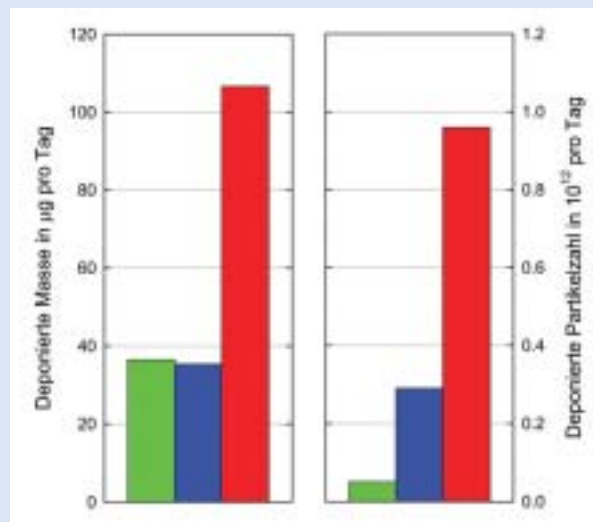
In Erfurt legte die GSF mit umfangreicher internationaler

Masse oder Anzahl? - Beobachtungen im Zeitraffer

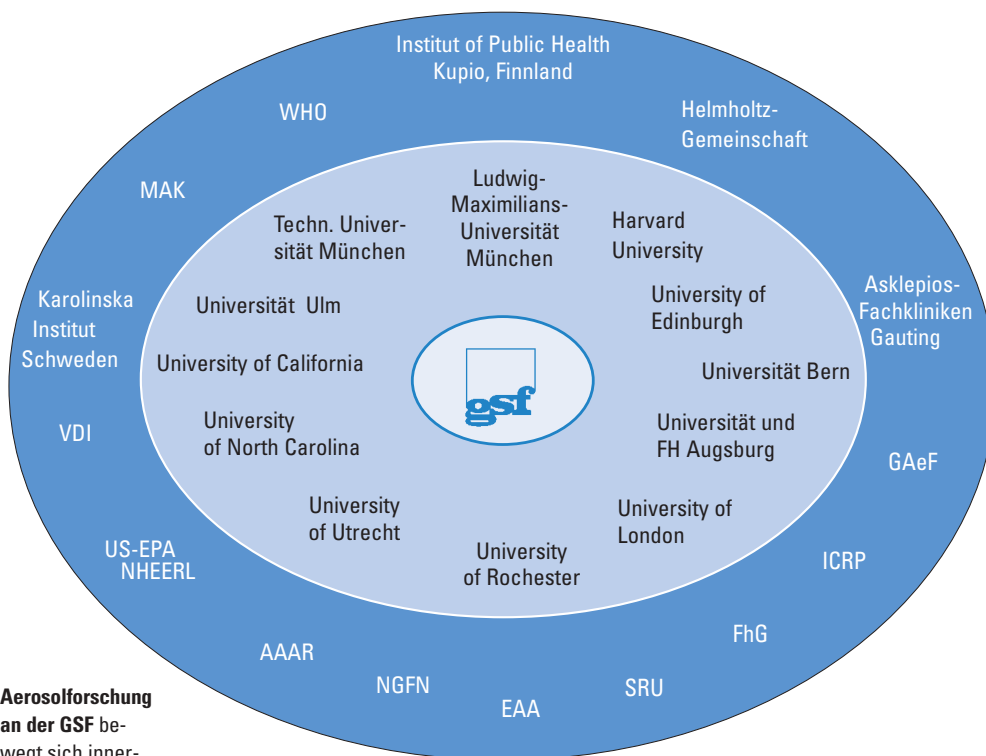
In Ostdeutschland vollzog sich in den wenigen Jahren nach der Wende, was in den westlichen Industrieländern bereits seit den 70er Jahren angelaufen war: Die Luftqualität verbesserte sich rapide, die Massenkonzentration von Partikeln im Umweltaerosol nahm entsprechend deutlich ab. GSF-Forscher dokumentieren diesen Trend seit 1990 in Erfurt quasi im Zeitrafferverfahren. Interessanterweise ist aber im gleichen Zeitraum die Anzahlkonzentration im Gegensatz zur Masse der Partikel in Erfurt im gleichen Zeitraum leicht angestiegen. Nun sind für die Massenbelastung der Atmosphäre vor allem die feinen Partikel verantwortlich, für die Anzahlkonzentration dagegen die ultrafeinen Partikel. Wenn sich die bisherigen Befunde erhärten sollten, dass ultrafeine Partikel

ein eigenständiges Gesundheitsrisiko darstellen, hätte das für die Beurteilung der Luftqualität erhebliche Konsequenzen: Dann müsste man nämlich neben der Massenkonzentration in Zukunft auch die Anzahlkonzentration messen. Es würde dann auch nicht helfen, die EU - Massengrenzwerte zu reduzieren.

Auch die Identifizierung der Partikeloberfläche als weiteren relevanten Parameter, wie sie Studien des Instituts für Inhalationsbiologie ergeben haben, erleichtert die Beurteilung der Luftqualität nicht unbedingt. Denn während man sowohl die Anzahl- als auch die Massenkonzentration online messen kann, gibt es für die Bestimmung der Oberflächenkonzentration bislang kein online-Verfahren.



Deposition von Partikeln im Atemtrakt: Zieht man die Masse der Partikel zur Beurteilung heran, wird der Atemtrakt der in städtischen Gebieten (= rot) lebenden Bevölkerung dreimal mehr mit Partikeln belastet als der von in Vororten (= blau) oder auf dem Lande lebenden (= grün) Menschen. Nimmt man dagegen die Partikelzahl, so wird die Stadtbevölkerung neunzehnmal mehr mit Partikeln belastet als die Landbevölkerung. Dies zeigt die Dringlichkeit, mit welcher GSF-Wissenschaftler nachzuweisen versuchen, ob die Partikelmasse oder die Partikelanzahl der geeignetere Dosisparameter für die Beurteilung möglicher Gesundheitsrisiken durch inhalede Partikel ist. Quelle: G. Ferron



Aerosolforschung an der GSF bewegt sich innerhalb eines engen Netzwerkes, in dem Forschungspartner auf nationaler und internationaler Ebene miteinander kooperieren.

AAAR	American Association for Aerosol Research	NGFN	Nationales Genomforschungsnetz
EAA	European Aerosol Association Fraunhofer Gesellschaft	SRU	Sachverständigenrat für Umweltfragen
FhG	Fraunhofer Gesellschaft	US-EPA	US-Environmental Protection Agency, NHEERL (National Health Effects and Environmental Research Laboratory)
GAeF	Gesellschaft für Aerosolforschung	VDI	Verein Deutscher Ingenieure
ICRP	International Commission of Radiological Protection	WHO	World Health Organisation
MAK	Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft		

Quelle: GSF

Finanzierung bald den Schwerpunkt auf den Wirkungsvergleich zwischen feinen und ultrafeinen Partikeln. Das Interesse vor allem der amerikanischen Sponsoren war darauf zurückzuführen, dass die GSF über viele Jahre weltweit die einzige Einrichtung war, die epidemiologische Forschung zu dieser Fragestellung durchführen konnte. Daher wurde Erfurt auch als epidemiologischer Standort des US-Particle Centers in Rochester ausgewählt.

Die Untersuchungen zeigten, dass bei Asthmatikern ultrafeine Partikel eine besonders wichtige Rolle in Hinblick auf das Auftreten von Symptomen, die Einschränkung der Lungenfunktion und den Medikamentenverbrauch spielten. Demgegenüber wurden Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und auf die Sterblichkeit durch

Partikel beider Größenklassen (feine und ultrafeine) beeinflusst.

Ende der 1990er Jahre baute die GSF in Augsburg einen zweiten Standort für umweltepidemiologische Partikelforschung auf. Die dort angesiedelte MONICA/KORA Studie und insbesondere das Herzinfarktregister bieten hervorragende Arbeitsbedingungen für die Erforschung von Partikelwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Es zeigte sich, dass sowohl feine als auch ultrafeine Partikel Auswirkungen auf das EKG sowie verschiedene Entzündungs- und Gerinnungsparameter haben. Hervorzuheben sind die mit internationaler Förderung erzielten Erkenntnisse, dass Patienten mit Reinfarkt empfindlicher auf feine und ultrafeine Partikel reagieren als Patienten mit Erstinfarkt. Viel Aufsehen erregte auch das Ergebnis, dass der Auf-

enthalt im Straßenverkehr wenige Stunden vor dem Infarktereignis ein auslösender Faktor zu sein scheint.

Forschung an der Schnittstelle zwischen Umwelt und Gesundheit

Aerosolforschung in der GSF ist ein Forschungsschwerpunkt direkt an der Nahtstelle zwischen Umwelt und Gesundheit geworden. Ebenso wie sich einzelne Partikel in der Atmosphäre zu immer größeren Agglomeraten zusammenschließen, kam es in der GSF zu einer Bündelung der Aerosolforschung. Aber im Gegensatz zu den Partikeln, deren Wirkung mit zunehmender Agglomeration abnimmt, nimmt der Erfolg der Aerosolforschung mit zunehmender Vernetzung zu. Und so könnte sich dieser Trend auch in der Programm orientierten Forschung „Umweltbedingte Störungen der Gesundheit“ der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren fortsetzen.

Neben der eigenen Forschung beteiligen sich GSF-Wissenschaftler maßgeblich an der Aufbereitung und Bewertung des Wissensstands zur Gesundheitsrelevanz von Partikeln. So arbeiten sie in entsprechenden Gremien des WHO, im europäischen AIRNET Forschungsnetz und in deutschen Gremien mit, und liefern Beiträge zur Partikelbewertung der amerikanischen Umweltbehörde.

Forschung auf dem Gebiet der Aerosole wird so vorangetrieben und noch fehlende, notwendige Expertise durch interdisziplinäre Zusammenarbeit ergänzt. Das GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit verknüpft damit umfangreiches Wissen unterschiedlichster Disziplinen und sichert sich so seine internationale Spitzenstellung auf dem Gebiet der Aerosolforschung. ■



Partikelanalyse mit dem ATOFMS - Aerosol-massenspektrometer

Einzelne Partikel werden im Flug erfasst und hinsichtlich ihrer Größe über Lichtschrankentechnik klassifiziert. Nach anschließender Verdampfung und Ionisation mit hochenergetischer Laserstrahlung können die Ionen massenspektrometrisch nachgewiesen werden - die Zusammensetzung einzelner Partikel wird innerhalb von Sekunden, quasi in „Echtzeit“ erfasst.

Quelle: B. Müller / GSF

Unter die Lupe genommen

Eigenschaften von Aerosolpartikeln

Noch weiß man nicht, welche Komponenten der Umweltpartikel für gesundheitsschädliche Effekte verantwortlich sind. Fortschritte in dieser gesundheitspolitisch wichtigen Frage versprechen sich GSF-Wissenschaftler aus den Instituten für Ökologische Chemie und Strahlenschutz über eine umfassende physikalisch-chemische Charakterisierung, insbesondere der biologisch reaktiven Aerosolpartikel. Sie nehmen die Partikel ganz genau unter die Lupe und untersuchen ihre größenabhängige Konzentration, Morphologie und Zusammensetzung.

Wie Partikel in die Luft gelangen, kann man beobachten, wenn ein Auto, das mit hoher Geschwindigkeit über trockenes Gelände fährt, eine Staubwolke hinter sich herzieht. Eine kräftige Böe kann die Partikel mehr als hundert Meter weit ver-

frachten. Auch ohne menschliches Zutun fegt starker Wind den Staub von Straßen, Plätzen und Feldern in die Luft. Gelegentlich können Luftströmungen hoch aufgewirbelte Partikel sogar über Landesgrenzen und Kontinente tragen (Saharastaub, Staub von

Vulkanausbrüchen, z.B. vom Mount St. Helen). Das vom Erdboden aufgewirbelte geogene Material ist nicht die einzige natürliche Quelle von Schwebstaub. Auch die aus Meeren stammenden vornehmlich groben wasserlöslichen Salzpartikel,

Aerosolpartikel natürlichen Ursprungs stammen zu einem nicht unbeträchtlichen Teil direkt aus der Erdkruste. Sie bergen aus medizinischer Sicht allerdings in der Regel kein erkennbares Risiko. Die Aufmerksamkeit der Aerosolforscher gilt vielmehr den durch Menschenhand erzeugten Aerosolpartikeln.

Quelle: MEV (rechts) / UFZ (links)



marine Aerosolpartikel mit ihrem hohen Gehalt an Natriumchlorid, liefern einen teilweise signifikanten Beitrag zur Massenkonzentration Luft getragener Partikel. Die marinen Aerosolpartikel können durch Luftströmungen bis weit ins Landesinnere verfrachtet werden.

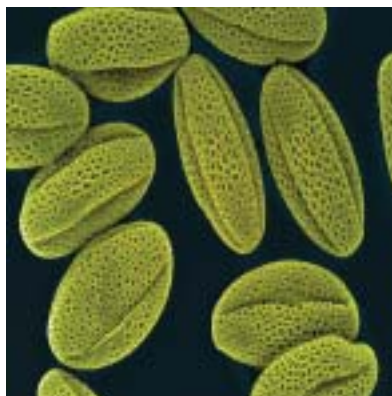
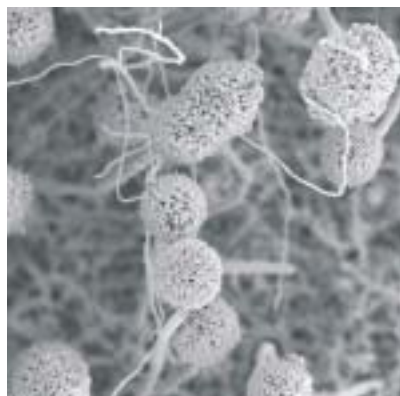
Natürlich oder hausgemacht

Neben den geogenen Mineralstäuben und den marinen Aerosolpartikeln haben auch so ge-

nannte Bioaerosolpartikel einen natürlichen Ursprung. Unter dieser Bezeichnung fasst man alle Aerosolpartikel zusammen, die durch Lebensvorgänge in der Natur produziert werden. Dazu gehören beispielsweise Pollen, Pilzsporen, Bakterien, mikroskopische Pflanzenreste und abgefallene Schuppen von Insekten. Für allergisch sensible Menschen bedeutet die alljährliche Pollenflugzeit eine mehr als lästige Zeit.

Geogene und marine Aerosolpartikel bergen aus medizinischer Sicht in der Regel kein erkennbares Risiko. Die Aufmerksamkeit der Epidemiologen und Inhalationsbiologen gilt vielmehr

den durch Menschenhand erzeugten, anthropogenen Aerosolpartikeln. Insbesondere aus dem Auspuff Diesel betriebener Personen- und Lastwagen, und aus Schornsteinen von Kraftwerken quellen Aerosolpartikel in Form von Ruß. Dieser besteht aus sehr kleinen, kohlenstoffhaltigen Partikeln. Organischer Kohlenstoff, Sulfate, Nitrate und diverse andere Verunreinigungen in der Umgebungsluft sind den Abgasen beigemischt. Aerosolpartikel entstehen außerdem durch Abrieb von Bremsen, Autoreifen und Straßenbelag oder werden im Winter durch Heizungen von Wohnungen produziert. Ein weiterer Teil der in



Für Allergiker mehr als lästig: **Bioaerosolpartikel natürlichen Ursprungs.** Von links nach rechts: Pilzsporen, Raps- und Birkenpollen.

Quelle: H. Behrendt (li u. re.), G. Wanner

der Umgebungsluft enthaltenen Partikel wird von Industrieanlagen ausgestoßen.

„Die Luft enthält ein breites Spektrum partikelförmiger Substanzen“, erläutert Klaus Wittmaack, Aerosolforscher am GSF-Institut für Strahlenschutz, „deren absolute und relative Konzentration sowohl auf der Zeitskala von Minuten oder Stunden als auch über Tage, Wochen oder im Laufe eines ganzen Jahres stark variieren kann“.

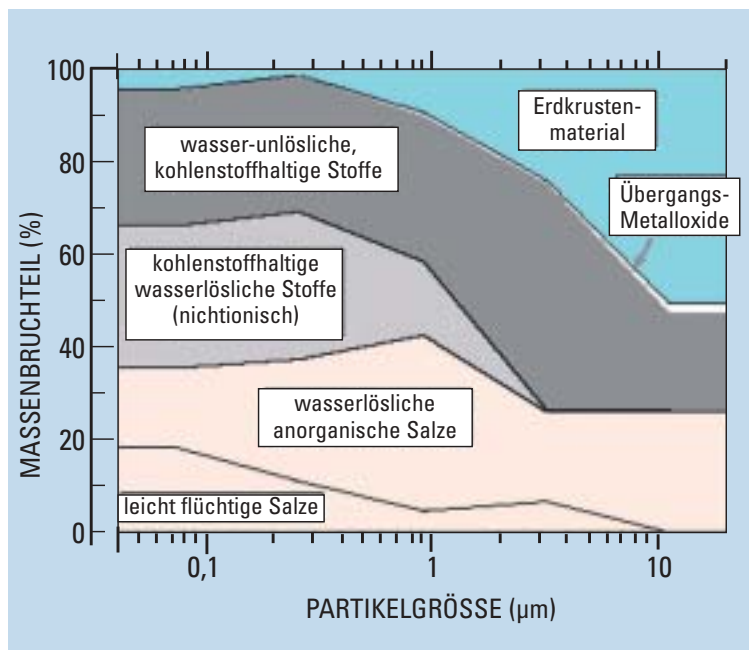
Welche mögliche Wirkung inhalede Partikel haben können, hängt zudem von ihren chemischen und physikalischen Merkmalen ab. Relevante physikalische Parameter sind z.B. Größe, Masse, Anzahl, Oberfläche und Struktur von Aerosolpartikeln sowie ihr Aggregatzustand. Nach chemischen Kriterien lassen sich organische und anorganische Bestandteile unterscheiden.

Weites Größenspektrum

Eine Einteilung der Partikel in Größenklassen ist deshalb besonders wichtig, weil sie in

Abhängigkeit von der Größe auch ihre Wirkung entfalten. Partikel einer Größe bis zu maximal 100 Nanometer (nm), das entspricht 0,1 Mikrometer (μm), werden als ultrafein bezeichnet. Von 0,1 bis 1,0 bzw. 2,5 μm

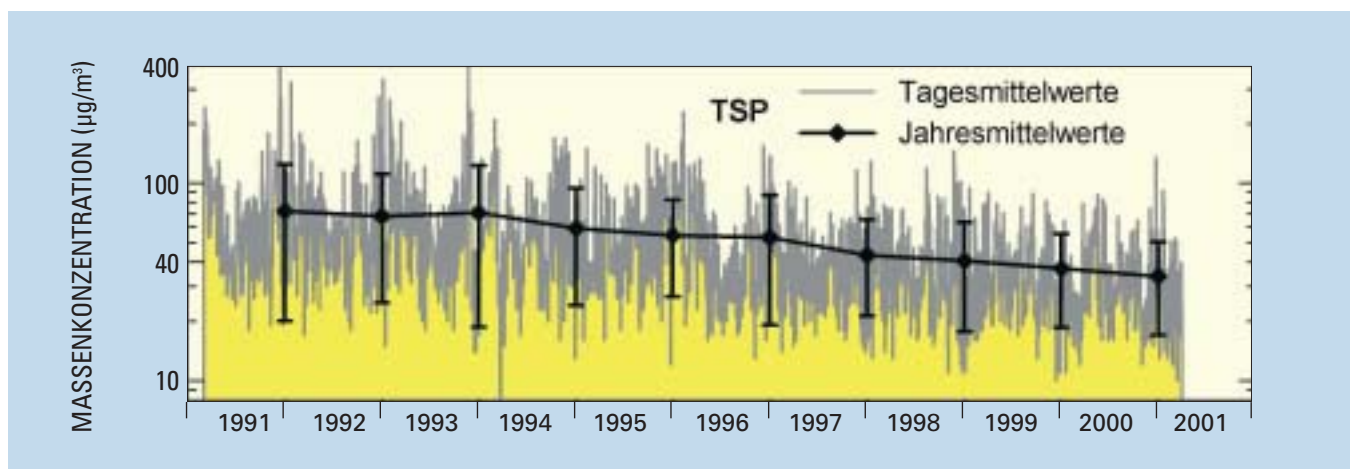
erstreckt sich der Bereich der feinen Partikel, an den sich die Gruppe der groben Partikel anschließt (Vgl. Abb.S.12). In Deutschland werden allerdings auch Partikel bis 10 μm Durchmesser (PM_{10}) als Feinstaub



Schematische Übersicht über die Zusammensetzung von Umweltaerosolen.

Im Größenbereich unterhalb von einem Mikrometer (μm) besteht das Aerosol vornehmlich aus anorganischen Salzen und kohlenstoffhaltigen Materialien. Oberhalb von 1 μm nimmt der aus aufgewirbeltem Sand bestehende „harte“ Anteil mit zunehmender Partikelgröße rasch zu. Das in diesem Größenbereich gefundene kohlenstoffhaltige Material besteht vornehmlich aus Agglomeraten von Rußpartikeln und Bioaerosolen.

Quelle: K. Wittmaack

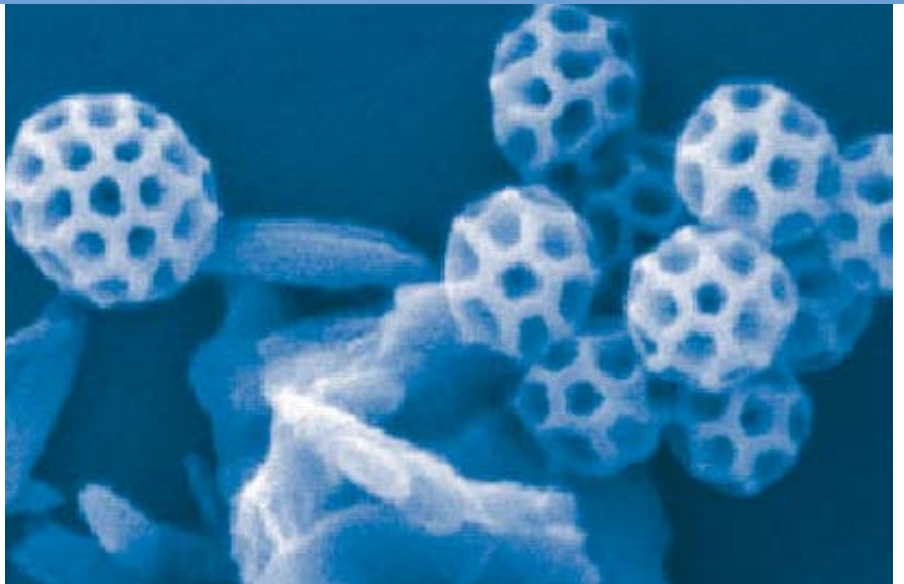


Variation der totalen Massenkonzentration des Umweltaerosols (engl. total suspended matter, TSP) in Erfurt über einen Zeitraum von zehn Jahren (nach Messungen der Thüringer Landesanstalt für Umwelt und Geologie). Die ausgeprägten kurzzeitigen und langzeitigen Schwankungen sind deutlich erkennbar. Wie auch an anderen Messstellen zu beobachten, war die Massenkonzentration in den Wintermonaten signifikant höher als im Sommer. Zwischen 1993 und 2001 ging die Schwebstaubbelastung kontinuierlich um mehr als einen Faktor zwei zurück (logarithmische Konzentrationsskala).

Quelle: K. Wittmaack

Natürliche Schönheit von Bioaerosolen: Brochosomen sind morphologisch besonders eindrucksvolle Beispiele eines wenig bekannten Produktes der Natur: Sie werden von Kleinzikaden (Cicadellidae), einer weltweit verbreiteten Insektenfamilie, produziert und dienen vermutlich zum Schutz der Insektenhaut gegen Benetzung mit Wasser. Der Aufbau der etwa einen halben Mikrometer großen Brochosomen weckt Erinnerungen an Fußballbälle bzw. an C_{60} -Moleküle (Fullerene), Objekte sehr ähnlicher Struktur, die jedoch fast eine Million mal größer bzw. 500 mal kleiner sind. Die optimalen Strukturen zur Herstellung von Kugeln kannte die Natur offensichtlich schon lange bevor der Mensch sie erfunden hat.

Aufnahme: K. Wittmaack



Entstehung und Herkunft von Partikeln

Eine grobe Unterteilung in Größenklassen sagt noch nichts über die Herkunft oder Zusammensetzung der Aerosolpartikel aus. Als alternatives Kriterium nutzen Aerosolwissenschaftler daher den Mechanismus ihrer Erzeugung für eine Dreiteilung in den Nukleations-, den Akkumulations- und den Mineralstaubmodus.

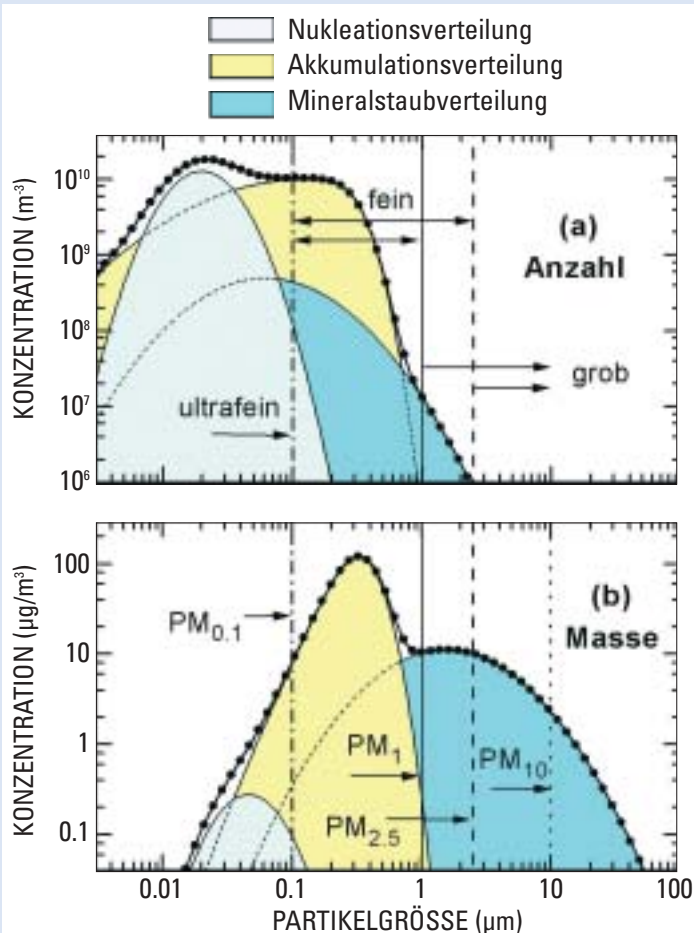
Partikel im Nukleationsmodus entstammen direkt einzelnen Quellen wie dem Kraftfahrzeugabgas oder den Schornsteinen von Kraftwerken.

Diese auch als primäre Aerosole bezeichneten Partikel haben eine hohe diffuse Eigenbeweglichkeit. Sie können daher mit anderen Partikeln zusammenstoßen und aneinander haften. Dieser als Agglomeration bezeichnete Vorgang führt zu einem Partikel-

wachstum, verbunden mit einer Abnahme der Partikelanzahl. Ein meist noch wichtigerer Wachstumsvorgang ist die Kondensation diverser in der Atmosphäre enthaltener Gase auf den ultrafeinen und feinen Partikeln. Je nach Konzentration der beteiligten Gase, Temperatur, Feuchtigkeit, Windgeschwindigkeit und anderen äußeren Faktoren können die gewachsenen Partikel Größen bis zu einem Mikrometer erreichen.

Die so entstandenen sekundären Aerosolpartikel enthalten in erheblichem Umfang auch organische Stoffe. „Die Bedeutung der sekundären Aerosole lässt sich daran erkennen, dass sie zwischen einem Drittel und mehr als der Hälfte der gesamten Massenkonzentration eines Umweltaerosols ausmachen“, betont Wittmaack. Einen gewissen, gelegentlich sogar großen Beitrag zur Masse des Umweltaerosols liefert der aus Erdkrustenmaterial aufgewirbelte Staub, der so genannte Mineralstaubmodus. Die Größenverteilung dieser Partikel reicht vom groben bis in den ultrafeinen Bereich. Erdkrustenstaub besteht vornehmlich aus Mischoxiden der Elemente Silizium, Aluminium, Titan, Eisen, Kalium und Kalzium.

Diese Unterschiede machen sich Wissenschaftler zunutze, um Partikel auch ihren Quellen zuordnen zu können. Für eine genaue Identifizierung dieser Quellen ist es unbedingt erforderlich, neben der Größenverteilung auch die chemische Zusammensetzung von Aerosolpartikeln in verschiedenen Größenbereichen zu bestimmen.



a) Mittlere Größenverteilung eines für städtische Bereiche typischen Umweltaerosols. Die Verteilung lässt sich grob in die drei farblich unterlegten Untergruppen aufteilen, die die unterschiedliche Herkunft der Aerosolpartikel widerspiegeln. Formal kann man – wie skizziert – auch eine Aufteilung in ultrafeine, feine und grobe Partikel vornehmen.

b) Aus einer Partikel-Anzahlkonzentration kann man in guter Näherung die dazugehörige Massenverteilung berechnen, wenn man annimmt, dass die Aerosolpartikel kugelförmig sind und eine bestimmte Dichte besitzen: Im Vergleich zur Anzahlverteilung hat die Massenverteilung eine völlig andere Form und der Schwerpunkt ist deutlich zu größeren Durchmessern hin verschoben. Während die weitaus meisten Aerosolpartikel weniger als $0.2 \mu\text{m}$ groß sind, findet man den überwiegenden Teil der Masse im Größenbereich oberhalb dieser Grenze. Quelle: K. Wittmaack

bezeichnet, was international unüblich ist. Die Grenze zwischen feinen und groben Partikeln ist fließend. Mit Blick auf die Lungengängigkeit von Partikeln erscheint die Grenze von $2,5 \mu\text{m}$ als sinnvoll, physikalisch-chemische Kriterien sprechen mehr für eine Trennlinie bei einem Mikrometer.

Aus experimentell bestimmten Größenverteilungen von Aerosolpartikeln lässt sich die gesamte Anzahlkonzentration bestimmen. Diese liegt in deutschen Städten im Mittel bei etwa zehn Milliarden Partikeln pro Kubikmeter Luft (das entspricht 10.000 Partikeln pro cm^3). Die große Zahl wird durch einen Vergleich vorstellbar: In einem Kubikmeter Luft einer mäßig belasteten städtischen Atmosphäre findet man mehr Partikel als Menschen auf der Erde. Der Mensch atmet täglich etwa 10 Kubikmeter dieser partikelträchtigen Luft ein.

Beladen mit organischer Fracht

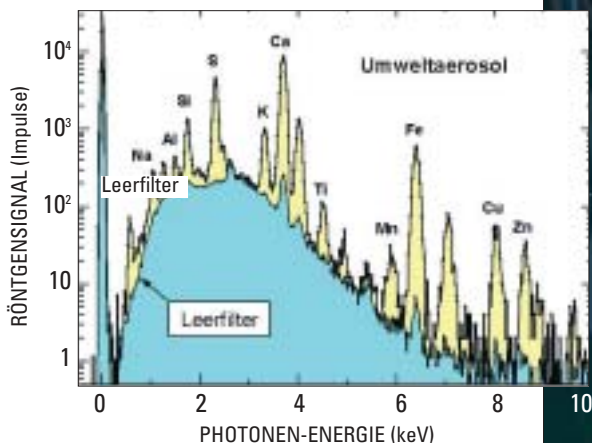
Außer mit anorganischen Salzen und elementarem Kohlenstoff sind Partikel auch mit organischen Komponenten beladen. Wegen ihrer relativ großen Oberfläche können sie beim Abkühlen nach einem Verbrennungsvorgang oder direkt aus ihrer Umgebung gasförmige organische Verbindungen aufnehmen. Die an sich schon sehr komplexe Zusammensetzung der absorbierten Substanzen erhöht sich noch durch Reaktionen mit anderen Bestandteilen wie Ozon oder NO .

Gaschromatographische Untersuchungen haben gezeigt, dass Extrakte der organischen Komponenten aus Umweltaerosolproben weit mehr als 2000 Einzelverbindungen enthalten können. Aber nur ein kleiner Teil

aller zu erwartenden organischen Verbindungen - etwa 30 Prozent - ist einer Bestimmung zugänglich, wovon wiederum nur etwa die Hälfte identifiziert ist. Das heißt, hier bleibt noch viel zu tun, um mehr Licht in das Dunkel der organischen Fracht zu bringen.

Der Vergleich lohnt

„Die Aufklärung bestimmter Einzelkomponenten und Komponentengruppen, von denen man heute weiß, dass sie eine biologische Wirkung haben, ist notwendig“, hebt Georg Matuschek vom GSF-Institut für Ökologische Chemie hervor. „So haben uns zum Beispiel Zelltests mit Dieselrußpartikeln gezeigt, dass sowohl die Partikel selbst als auch bestimmte Fraktionen der organischen Komponenten Effekte hervorrufen.“



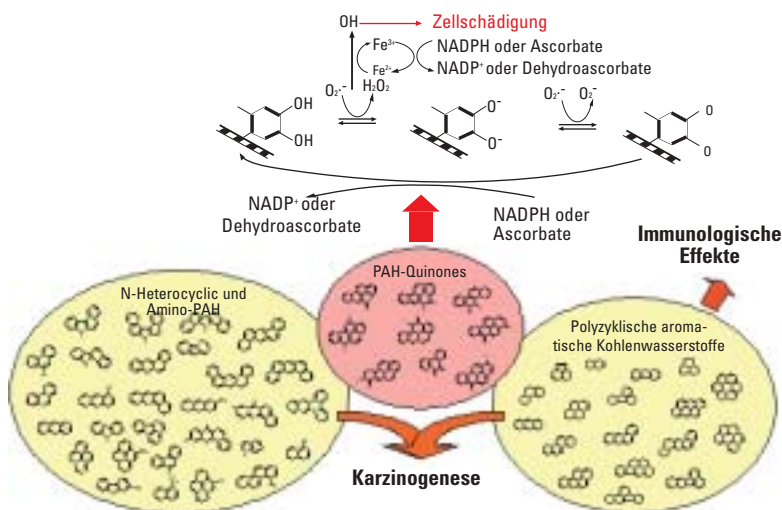
Spektrum der Elementzusammensetzung einer Aerosolprobe, gemessen mittels protoneninduzierter Röntgenemission (PIXE). Zusätzlich zum charakteristischen Linienspektrum der im Aerosol enthaltenen Elemente wird in der Trägerfolie auch nicht-charakteristische Bremsstrahlung erzeugt. Das Nettospektrum ergibt sich als Differenz zwischen dem gemessenen Spektrum und dem einer Leerfolie.

Quelle: K. Wittmaack (oben), B. Müller / GSF (rechts)



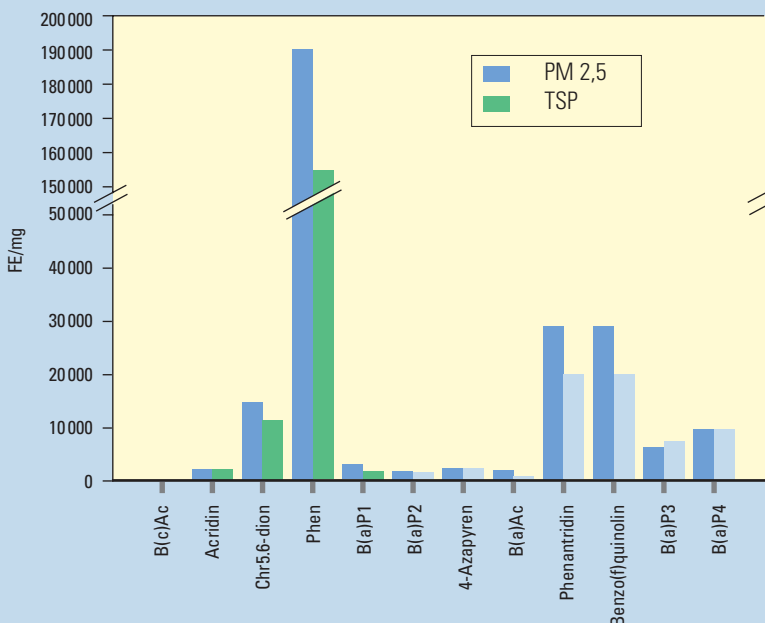
Für einzelne organische Komponenten im Umwelt-aerosol sind die Wirkungszusammenhänge mittlerweile erkannt.

Quelle:
G. Matuschek



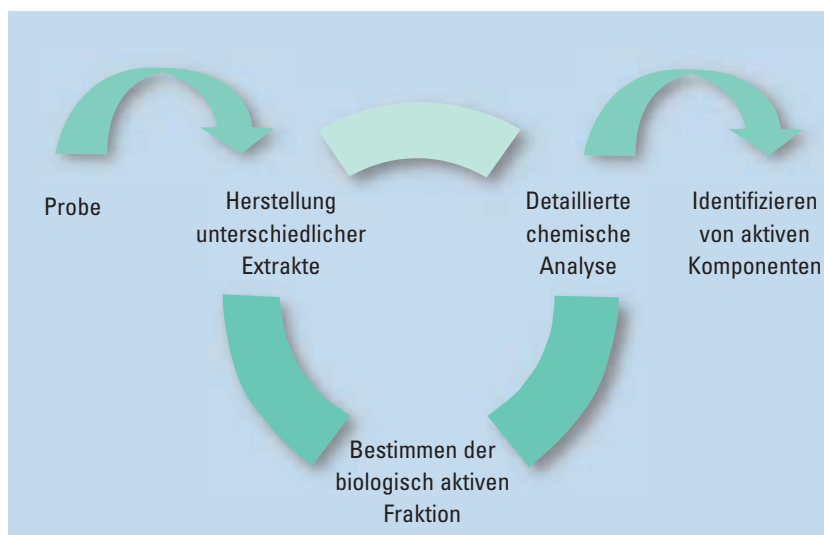
Von den wirkungsrelevanten Substanzen, die im Umwelt-aerosol nachgewiesen werden können, tritt das Phenanthrenchinnon (Phen) in vergleichsweise hohen Konzentrationen auf. Eine endgültige quantitative Bestimmung steht noch aus. (TSP = total suspended particulate, Schwebstaub).

Quelle:
G. Matuschek



Untersuchungs-schemata zur Identifizierung wirkungsrelevanter Komponenten im Umweltaerosol.

Quelle:
G. Matuschek



Eine vollständige Identifizierung aller Einzelverbindungen mit dem Ziel, die gesundheitlich relevanten Komponenten zu finden, ist derzeit nicht möglich. Daher verfolgen die GSF-Wissenschaftler am Institut für Ökologische Chemie unterschiedliche Strategien: Zum einen werden reaktive organische Spezies untersucht, die das Redox-Gleichgewicht der Zelle beeinflussen und dadurch entzündliche Prozesse auslösen können.

Zum anderen werden vergleichende Untersuchungen durchgeführt, um die wirkungsrelevanten Substanzen bzw. Substanzklassen zu identifizieren.

Hier kommen den Wissenschaftlern die Vorteile des interdisziplinären Ansatzes der GSF zugute: In enger Verzahnung mit Kollegen aus der Epidemiologie und Toxikologie untersuchen die Analytiker die Proben qualitativ hinsichtlich ihrer organischen Substanzklassen und bewahren sie für spätere Analysen auf. Treten innerhalb bestimmter Zeiträume im Rahmen der epidemiologischen Studien Gesundheitseffekte zu Tage, so werden die aufbewahrten Proben im Detail untersucht. Analog werden die in toxikologischen Studien eingesetzten Stäube genauer auf ihre organischen Bestandteile untersucht. Eine weitere Möglichkeit dieses vergleichenden Ansatzes: Indem die Forscher die biologische Wirkung unterschiedlicher Extrakte der organischen Partikelfracht bestimmen, gelingt es ihnen, die biologisch reaktiven Substanzen bzw. Substanzklassen von anderen herauszufiltern.



Für die größen-
selektive Sammlung
von Aerosolpartikeln
werden ein- oder mehr-
stufige Impaktoren
eingesetzt.

Quelle: GSF/ B.Müller

Sammeln und Analysieren

Das Handwerkszeug der Aerosolforscher

Die Vielfalt der Komponenten und physikalischen Strukturen von Aerosolpartikeln ist immens, entsprechend anspruchsvoll ist ihre Bestimmung. Analytiker an der GSF und weltweit stehen vor der immensen Aufgabe, diejenigen Substanzen der Aerosolpartikel zu identifizieren, die biologisch reaktiv sind und damit zu gesundheitsschädlichen Effekten führen können. Dies erfolgt in enger Abstimmung mit den Wirkungsforschern. Sie liefern erste Hinweise auf reaktive Substanzen oder Substanzklassen, die die Analytiker dann in den Umweltproben suchen. Wenn die Konzentration solcher Substanzen zeitlich und räumlich variiert, können die Epidemiologen wiederum Assoziationen mit Gesundheitseffekten untersuchen.

Das Größenspektrum von Aerosolpartikeln erstreckt sich über einen außerordentlich weiten Bereich, von etwa einem Nanometer bis einhundert Mikrometer (μm). Nachweis und Größenbestimmung von Partikeln mit einem

Durchmesser oder einer mittleren Abmessung oberhalb von etwa $0,3 \mu\text{m}$ sind noch relativ einfach: „Man richtet dazu den Strahl eines Lasers auf einen engen Volumenbereich, durch den der zu analysierende Luftstrom geleitet wird“,

erläutert Ralf Zimmermann, Analytiker am GSF-Institut für Ökologische Chemie und der Universität Augsburg. „Das von vorbei fliegenden Partikeln kurzzeitig erzeugte Streulicht kann man dann mit einem Detektor registrie-



Zweidimensionale Gaschromatographie: Aerosolproben werden auf ihre chemische Zusammensetzung untersucht und dazu in ihre chemischen Komponenten aufgetrennt. Dies geschieht mit zwei verschiedenen Trennprinzipien - Flüchtigkeit (erste Dimension) und Polarität (zweite Dimension). So kann die chemische Zusammensetzung einer Probe stark verbessert aufgeklärt werden. Jeder Peak des am Bildschirm sichtbaren zweidimensionalen Chromatogramms bezeichnet eine - je nach Höhe mehr oder wenig häufig - im Aerosol vorkommende chemische Verbindung.

Quelle: GSF/ B.Müller

ren.“ Die Streulichtintensität ist ein Maß für die Partikelgröße. Durch Zählung der Häufigkeit und Größe der Partikel lässt sich ein Größenspektrum gewinnen. Die Analyse einer viel größeren Partikelzahl als zum Beispiel mit der Licht- oder Elektronenmikroskopie ist so möglich.

Messungen in Echtzeit

Schwieriger wird es bei Partikeln, die kleiner als $0,3 \mu\text{m}$ sind: Sie erzeugen ein zu geringes Streulicht, das mit den vorhandenen Messsystemen nicht analysiert werden kann. Deshalb müssen sie auf andere Weise zunächst hinsichtlich ihrer Größe sortiert und dann nachgewiesen werden. Dazu nutzen die Analytiker die Beobachtung, dass sich geladene Partikel unterschiedlicher Größe in einem Gasstrom unter der Wir-

kung eines elektrischen Feldes unterschiedlich rasch bewegen, man spricht in diesem Zusammenhang von elektrischer Mobilität. Um diesen Effekt zu nutzen, werden die Aerosolpartikel zunächst elektrisch geladen und aufgrund ihres elektrischen Mobilitätsdurchmessers in separate Fraktionen selektiert. Damit die Partikel in jeder Fraktion gezählt werden können, schickt man sie durch eine Kammer, die mit übersättigtem Gas eines organischen Lösungsmittels wie z. B. n-Butanol gefüllt ist.

Das Gas kondensiert auf den Partikeln, die dadurch zu einer Größe anwachsen, die ausreicht, um sie ebenfalls mittels Laser-Streulicht zählen zu können. „Durch Kombination dieser beiden Methoden der Größenbestimmung kann man die Anzahlkon-

zentration von Partikeln im Bereich von circa drei nm bis über $20 \mu\text{m}$ bestimmen“, fasst Zimmermann zusammen.

Das Ergebnis ist eindeutig: Die weitaus meisten Partikel des Umweltaerosols haben eine Größe von weniger als $0,2 \mu\text{m}$. Die Konzentration von Partikeln, die größer als $1 \mu\text{m}$ sind, ist im allgemeinen vernachlässigbar. „Einen großen Vorteil dieser Methoden sehe ich darin, dass schon nach kurzer Messzeit die gewünschte Information vorliegt“, erklärt Zimmermann. Man kann also die Anzahlkonzentration der Partikel in Abständen von Minuten, ggf. sogar von Sekunden messen, daher auch der Name Echtzeit- oder on-line-Verfahren. Auf diese Weise ist es beispielsweise möglich, den Einfluss der Verkehrsdichte auf das

Größenspektrum der Aerosolpartikel zu untersuchen.

Blicke in die Chemie

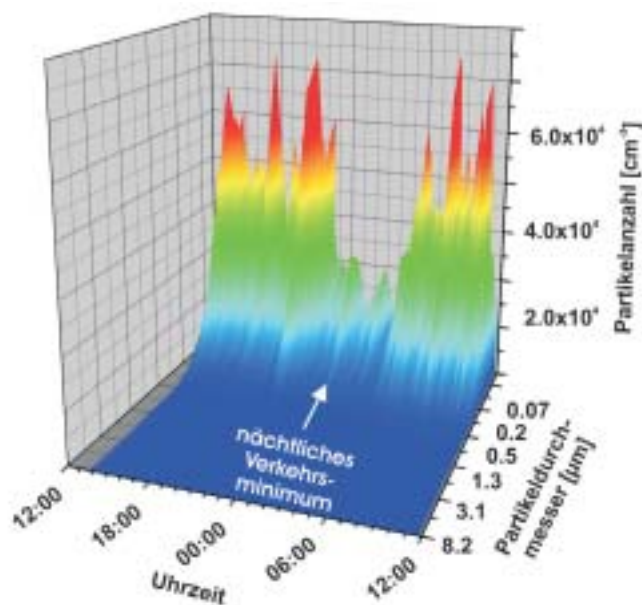
In der GSF laufen derzeit sehr intensive Bemühungen, mit guter Zeitauflösung auch die chemische Zusammensetzung von Aerosolpartikeln als Funktion ihrer Größe zu bestimmen. Die Verfahren beruhen ebenfalls auf dem Einsatz von Lasern, jedoch nicht nur zur Registrierung, sondern zusätzlich zur Verdampfung von Partikeln, gefolgt von einer möglichst vollständigen Ionisierung der in die Gasphase überführten Atome und Moleküle. Die Identifizierung und Registrierung der erzeugten Ionen geschieht dann in einem geeigneten Massenspektrometer. Auf diese Weise können Metalle und zahlreiche organische Substanzklassen in einzelnen Partikeln analysiert werden. Bei derartigen Messungen entsteht eine große Datenflut dadurch, dass jedem analysierten Größenintervall nicht mehr nur ein Zahlenwert für die Anzahl der Partikel zugeordnet ist. Vielmehr ergibt sich eine Vielzahl chemischer Informationen für jedes erfasste Partikel. Zimmermann blickt optimistisch in die Zukunft: „Diese Information werden wir mit noch zu entwickelnden bzw. zu verbessernden Rechenprogrammen kanalisieren und strukturieren, um ein weitergehendes Verständnis der Herkunft, Zusammensetzung und wenn möglich der inneren Struktur von Aerosolpartikeln zu gewinnen“.

Für die Frage eines möglichen Gesundheitsrisikos sind kurzzeitige Änderungen der Partikelkonzentration weniger relevant als die Variation über einen Zeitraum von einem oder mehreren Tagen oder räumliche Unterschiede wie z.B. Stadt gegenüber Land. Des-

halb untersuchen GSF-Wissenschaftler auch die Konzentration, Masse und Zusammensetzung von Aerosolen auf längeren Zeitskalen, beispielsweise im Rhythmus von 24 Stunden. „Längere Sammelzeiten sind auch deshalb notwendig, weil Umweltaerosole diverse biologisch reaktive Elemente und Substanzen in teilweise sehr geringen Konzentra-

tionen enthalten, die nur dann verlässlich bestimmt werden können, wenn für eine Analyse hinreichend viel gesammeltes Aerosolmaterial zur Verfügung steht“, erklärt Klaus Wittmaack, Aerosolanalytiker am GSF-Institut für Strahlenschutz.

Nach der Sammlung der Aerosolproben wird in einer ersten Analyse im Allgemeinen zunächst



Nachmittags- und Morgenverkehr sind in der grafischen Auswertung deutlich an hohen Emissionswerten (rot) bei kleinen Partikeln erkennbar.

Quelle: R. Zimmermann



Messkampagne der GSF in Kooperation mit dem Bayerischen Landesamt für Umweltschutz am Augsburger Königsplatz. Gemessen wurde der Tagesgang der Partikelbelastung an einem verkehrsbelasteten Standort.

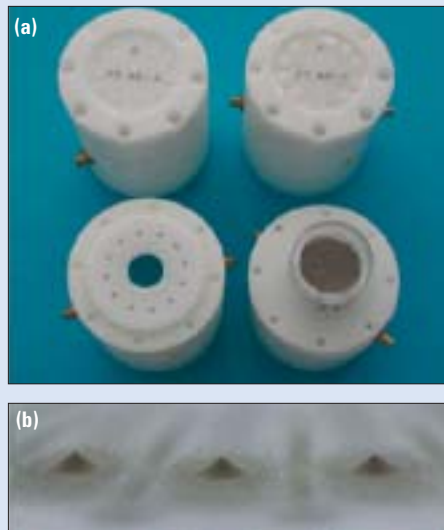
Quelle: B. Müller/GSF

Reiche Ausbeute für Sammler

Bei der Bestimmung der Massenkonzentration und der chemischen Zusammensetzung von Partikeln ist es das erklärte Ziel der Wissenschaftler, diese Daten in Abhängigkeit von der Partikelgröße zu gewinnen. Denn sie entscheidet letztendlich über eine mögliche Abscheidung im Atemtrakt und damit über ihre mögliche Wirkung. Zur größenselektiven Sammlung nutzen die Analytiker Impaktoren, in welchen die Luft durch runde oder schlitzförmige Düsen strömt. Hinter den Düsen trifft die Luftströmung auf Prallplatten, die mit Sammelfolien versehen sind. Partikel, die der abströmenden Luft wegen zu großer Trägheit nicht folgen können, werden auf den Sammelfolien aufgefangen. Die anschließende chemische Analyse des gesammelten Materials liefert sehr wichtige Informationen über die Zusammensetzung von Aerosolen.

In mehrstufigen Impaktoren sind mehrere Einheiten in Stufen mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit angeordnet. So werden zunächst die großen, schweren Partikel, in den weiteren Stufen dann nach und nach immer kleinere Partikel abgeschieden.

Ein Problem bei der Sammlung von Umweltaerosolen über Stunden oder Tage ist die leichte Flüchtigkeit einiger Komponenten, z.B. von Ammoniumnitrat. Wenn dieses Salz zu Beginn der Sammlung als partikelförmiges Material in einem Impaktor oder auf einem Filter gesammelt wird, kann es bei Temperaturen oberhalb



(a) Einstufiger Impaktor mit anschließender Filtersammlung. Bei dem hier gezeigten Gerät werden Partikel größer $2,5 \mu\text{m}$ auf der Impaktorplatte abgeschieden, der Rest wird auf dem Filter gesammelt. Der Luftdurchsatz kann auf einfache Weise durch Anschluss an einem Staubsauger erreicht werden.

(b) Anhäufung von Partikeln im Größenbereich über $2,5 \mu\text{m}$ aus grobem Straßenstaub, die in einem einstufigen Impaktor abgeschieden wurden. Die Ausbildung spitzkegelartiger Strukturen lässt darauf schließen, dass der Partikelstrom in der Achse der vorangehenden Düse konzentriert war.

Quelle: K. Wittmaack

von ca. 5°C im anhaltenden Luftstrom so rasch verdunsten, dass es am Ende der Sammelzeit vollständig verschwunden ist. Derartige Artefakte müssen durch aufwändige Maßnahmen unter Kontrolle gehalten werden.

Gezieltes Sammeln an viel versprechenden Orten

Im Jahre 2004 sammelten GSF-Wissenschaftler mit $\text{PM}_{2,5}$ -Sammlern in Hettstedt und Zerbst acht Wochen lang Feinstaub und ultrafeine Partikel als Material für umfangreiche Analytik und tierexperimentelle Studien. Den Hintergrund für die Auswahl dieser Orte bilden epidemiologische Befunde, die über einen Zeitraum von sechs Jahren stabil auftraten und zeigen, dass Kinder aus dem mit Luftschadstoffen belasteten Hettstedt etwa doppelt so häufig allergische Erkrankungen und Symptome aufweisen wie Kinder aus dem vergleichsweise sauberen Zerbst. Erste toxikologische Untersuchungen an früher dort gesammelten Stäuben hatten gezeigt, dass die Partikel aus Hettstedt nicht nur eine höhere Schwermetallbelastung, sondern auch ein erhöhtes allergenes Potential aufwiesen als in Zerbst. Weiteren Aufschluss sollen groß angelegte Experimente geben, an denen fünf GSF-Institute, die amerikanische Umweltbehörde US-EPA sowie weitere Partner aus den USA, den Niederlanden und Deutschland beteiligt sind.

die Masse des deponierten Aerosolmaterials bestimmt. Diese ergibt sich aus der Differenz der Masse des Filters oder der Sammelfolie vor und nach der Sammlung. „Für die Massenbestimmung setzen wir spezielle Waagen ein, die eine sehr hohe Empfindlichkeit bis herunter zu einem Mikrogramm haben“, erläutert Wittmaack das Vorgehen.

Der Teufel steckt im Detail

Bei derart genauer Wägung kann bereits der unvermeidbare dünne Wasserfilm auf dem Filter oder der Sammelfolie zu Fehlmessungen führen. Deshalb müssen die Messungen bei konstant gehaltener relativer Feuchtigkeit durchgeführt werden.

Die typische Menge an Luft, die im Laufe eines Tages durch einen kleinen Sammler gezogen wird, beträgt etwa 40 Kubikmeter. Bei Massenkonzentrationen zwischen 20 und $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ macht die gesamte Masse des gesammelten Aerosolmaterials zwischen $0,8$ und $2,0 \text{ mg}$ aus. Benutzt man zur Sammlung einen mehrstufigen Impaktor, dann verteilt sich die Masse auf bis zu zwölf Stufen.

Eine sehr wichtige Komponente des Umweltaerosols ist der Kohlenstoff. Dieser liegt sowohl in organischer als auch in elementarer Form als Ruß vor. Zum einen können die kleinen Rußpartikel aufgrund ihrer großen katalytischen Oberfläche biologisch reaktiv

sein, zum anderen die organischen Substanzen z.B. durch Oxidation oder Bildung von reaktiven Radikalen. Eine Bestimmung aller Verbindungen des organischen Materials ist derzeit nicht möglich. Daher werden sowohl elementarer als auch organischer Kohlenstoff, EC und OC, durch thermische Verfahren bestimmt. Dabei entsteht gasförmiges Kohlendioxid, das anschließend mit geeigneten Methoden quantitativ bestimmt wird.

Die Zusammensetzung von Umweltaerosolen ist äußerst komplex, weshalb auch die Identifizierung möglicher gesundheitsrelevanter Bestandteile nicht einfach ist. Gerade im Bereich der organischen Aerosolbestandteile

werden die Analytiker mit einer unvorstellbaren Substanzvielfalt konfrontiert. Das neue Verfahren der zweidimensionalen Gaschromatographie - Massenspektrometrie erlaubt eine Auftrennung der in einer Aerosolprobe vorhandenen Substanzen nach zwei physikalischen Parametern - ihrer Flüchtigkeit und ihrer Polarität. Von den getrennten Verbindungen werden dann noch Spektren ihrer Molekülmassen ermittelt. Mit dieser Technik können aus einigen Kubikmetern Umgebungsluft mehrere tausend organische Verbindungen nachgewiesen wer-

den. Allerdings, ein Großteil dieser Verbindungen ist noch nicht identifiziert. Um ein besseres Verständnis der chemischen Signatur einer Aerosolprobe zu erhalten, entwickeln Wissenschaftler des GSF-Instituts für Ökologische Chemie derzeit neue Methoden, um die organischen Verbindungen anhand ihrer Polarität, Flüchtigkeit und ihrer Massenspektren in Substanzklassen einzuteilen.

Blick in die Zukunft

Eines der wichtigsten Charakteristika des Umweltaerosols ist seine Variabilität hinsichtlich Partikelan-

zahl, Masse und Zusammensetzung. So wurde an der neuen Messstation der GSF im Jahr 2004 damit begonnen, neben Anzahl, Masse und Größenverteilung der Partikel auch die chemischen Bestandteile der Partikel zu untersuchen. Es werden lösliche und nicht lösliche sowie flüchtige und nichtflüchtige Komponenten getrennt ausgewiesen. Wenn in der zweiten Ausbaustufe die Analyse von Einzelpartikeln möglich wird, steht in Augsburg eine Messeinheit, die den Vergleich mit den amerikanischen Messstellen nicht zu scheuen braucht. ■

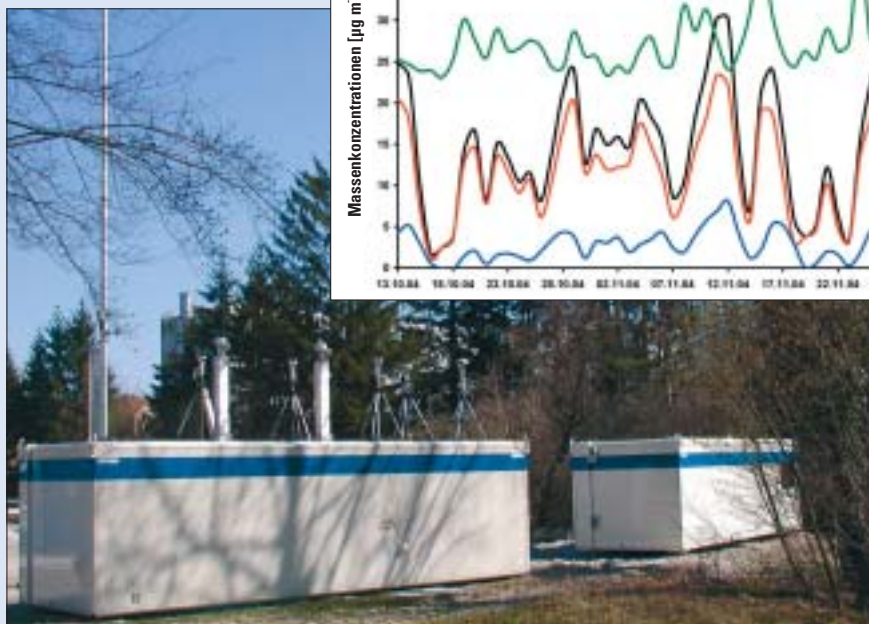
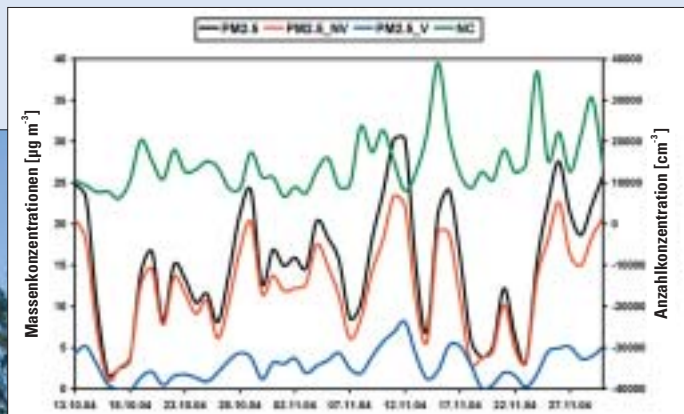
Partikelmessung im on-line-Verfahren

Die GSF betreibt in Augsburg eine brandneue Messstation zur Partikel-Messung im on-line (Echtzeit-)Verfahren. Spektrometer messen Partikel-Anzahlkonzentrationen im Größenbereich zwischen 3 Nanometern und 10 Mikrometern. Die Sammlung dieser Partikel erlaubt zusätzlich eine nachfolgende größenabhängige Analyse der

Partikelzusammensetzung. Die Messstation dient vor allem als Grundlage für Langzeitstudien, die von den GSF-Epidemiologen durchgeführt werden. Sie bildet damit einen wesentlichen technischen Baustein innerhalb des GSF-Projektfeldes „Gesundheitsrelevanz von Aerosolen“.

Verlauf der mittleren Anzahl- (NC) und Massenkonzentration (PM_{2.5}) von Partikeln gemessen an der neuen Messstation Augsburg im Herbst 2004. Die Massenkonzentrationen sind weiter aufgeteilt in ihren flüchtigen Anteil (PM_{2.5_V}, partikelförmiges Nitrat und Organika) und den nicht-flüchtigen Partikelanteil (PM_{2.5_NV}). Der Verlauf zeigt, dass die Schwankungen von Anzahl- und Massenkonzentration der Partikel nicht immer synchron verlaufen.

Quelle: GSF-EPI



Die beiden großen Messcontainer der Partikelmessstation der GSF auf dem Gelände der Fachhochschule Augsburg sind bereits installiert. Der erste beinhaltet die Gas- und Partikelmessanalytik samt Massenbestimmung, Anzahlkonzentrationen, SO₂- und NO_x-Monitoren sowie weiteren Analysegeräten. Der zweite Container ist mit Impaktoren, Messsystemen zur Partikelgrößenverteilung sowie massenspektrometrischen Systemen zur chemischen Analytik ausgerüstet.

Quelle: R. Zimmermann



Dieselfuß quillt aus Lastwagen und Autos.

Er enthält unter anderem ultrafeine lungengängige Partikel, die während der Zündung des Dieselmotors entstehen.

Quelle: F1 Online

Bild siehe Druckausgabe

Von der Quelle zum Menschen

Die individuelle Exposition mit Partikeln

Die persönliche Exposition des Einzelnen bestimmt sich aus der Partikelkonzentration in der Umgebungsluft und der Atmung, die wiederum von der jeweiligen körperlichen Aktivität abhängt. Durch Verkehrsabgase, Emissionen aus Heizungs- und Industrieanlagen sowie eingeschränkte Durchlüftung weist die Luft dicht bebauter Innenstadtfächen wesentlich höhere Partikelkonzentrationen auf als die Luft im ländlichen Raum. Anhand charakteristischer Bestandteile versuchen nun GSF-Wissenschaftler die Teilchen ihren Quellen zuzuordnen und zu ermitteln, wie hoch ihr jeweiliger Expositionsanteil beim Einzelnen und bei besonderen Bevölkerungsgruppen ist.

Mit jedem Atemzug gelangt eine große Anzahl feinsten Staubteilchen in die Lunge. Welche und wie viele Partikel ein Mensch einatmet, hängt von dem Ort ab, an dem er sich befindet. Je nachdem, ob er in der freien Natur, an einer viel befahrenen Straße oder im Innenraum verweilt, ist er unterschiedlichen Umgebungsaerosolen ausgesetzt. Aber: Eine lange Verweildauer in den eigenen vier Wänden bedeutet nicht automatisch, dass man ausschließlich Teilchen, die durch Kochen, Staub-

saugen oder Rauchen entstehen, einatmet: Auch Partikel aus der Außenluft dringen auch in Innenräume ein, neben Undichtigkeiten in Fenstern und Türen sorgen die Bewohner selbst durch Lüften und offene Türen für die Durchmischung der Raumluft. „Hierdurch erklärt sich die zunächst paradox klingende Tatsache, dass man Zusammenhänge zwischen Gesundheitseffekten und Außenluftkonzentrationen finden kann, obwohl Menschen überwiegend in Gebäuden exponiert wurden“, erklärt

Joachim Heinrich vom GSF-Institut für Epidemiologie.

Auch durch menschliche Bewegung kann zusätzlich zu Außenluft- und Innenraumquellen abgelagerter Staub aufgewirbelt werden und sich so die individuelle Exposition erhöhen. „Jeden Menschen umgibt seine so genannte persönliche Aerosolwolke, die die mittlere Partikelkonzentration der Umgebung durchaus übersteigen kann“, so Heinrich.

Im typischen Hausstaub befinden sich häufig an Partikel gebun-

dene Allergene. Milben oder Katzenhaare etwa machen Allergikern besonders zu schaffen, seitdem Fenster, Türen und Wände besser isoliert sind. Durch den verringerten Luftaustausch nämlich können sich Schadstoffe jeglicher Art zu messbaren Konzentrationen ansammeln. Da Allergene vor allem mit den feinen, lungengängigen Partikeln, etwa aus Tabakrauch, in den Körper gelangen, hängt ihre Wirkung auch von der Schwebstaubkonzentration im Innenraum ab.

Eine Frage des Lüftens

Vor diesem Hintergrund interessierte es die GSF-Epidemiologen, welchen Einfluss das Lüftungsverhalten auf die aus der Außenluft stammende Partikelkonzentration hat. Sie definierten drei Lüftungsvarianten: Geschlossenes Fenster, den ganzen Tag lang gekipptes Fenster sowie zweimal am Tag für 15 Minuten weit geöffnetes Fenster. Danach analysierten sie den in der Luft befindlichen Schwebstaub in unbewohnten Räumen. Die Ergebnisse unterschieden sich deutlich: Wie zu erwarten drang

bei geschlossenem Fenster am wenigsten Schwebstaub in das Zimmer ein. Wurde das Fenster zweimal am Tag weit geöffnet, wurden in der Raumluft weniger Teilchen gemessen als wenn es den ganzen Tag über gekippt war. „Bei nur zweimaligem Lüften setzen sich die Partikel auf Boden und Möbeln ab, wenn das Fenster geschlossen ist, und werden so der Luft entzogen“, erklärt GSF-Epidemiologe Josef Cyrus. „Bleibt jedoch das Fenster den ganzen Tag über gekippt, steht die Partikelkonzentration der Außenluft mit jener im Innenraum im Gleichgewicht,

weil die Luft mit den Teilchen ständig ausgetauscht wird.“

Generell, so stellten die Forscher fest, lassen sich in der Regel über 75 Prozent der Teilchenzusammensetzung im Innenraum durch die Beschaffenheit der Außenluft und das Lüftungsverhalten der Bewohner erklären. Da Menschen in Deutschland den Großteil ihrer Zeit in Innenräumen verbringen, soll der Anteil der von außen eindringenden Partikel genauer charakterisiert werden, um besser beurteilen zu können, welchen Einfluss diese auf die Gesundheit haben.

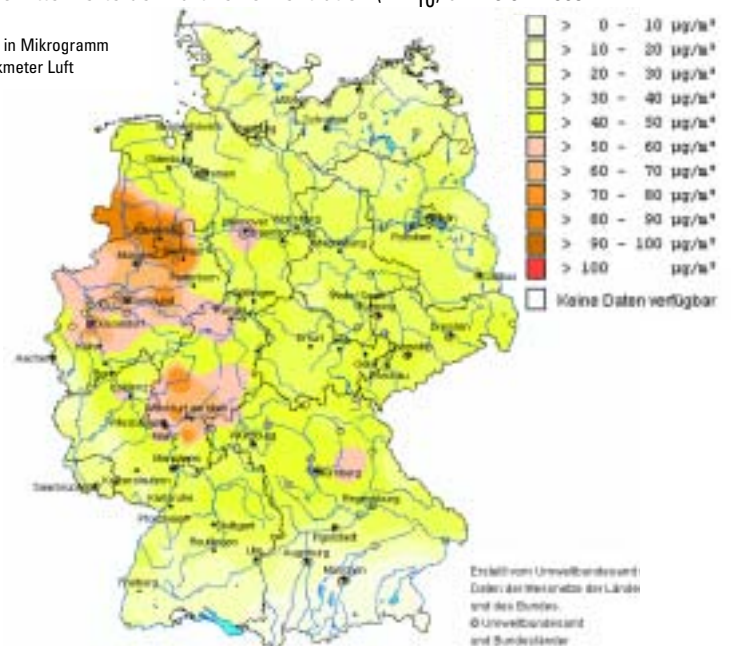
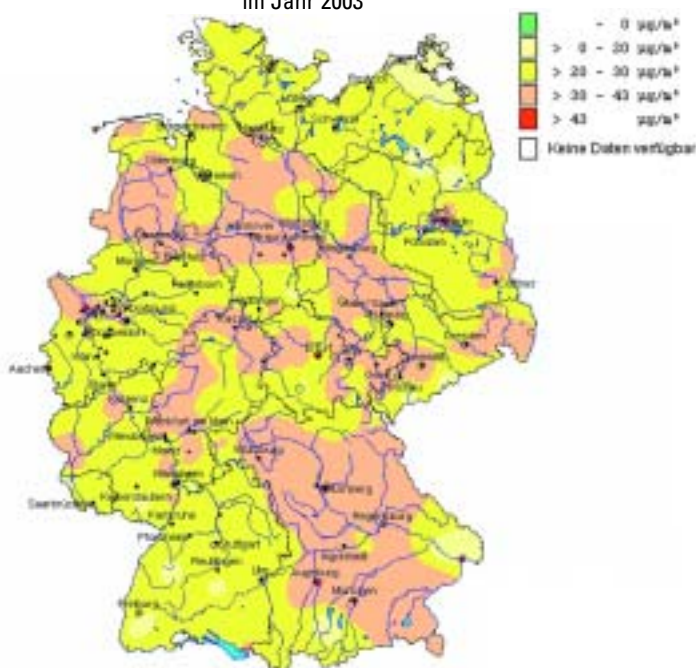
GSF-Epidemiologen haben nachgewiesen, dass sich 75 Prozent der Partikelzusammensetzung im Innenraum durch die Beschaffenheit der Außenluft und das Lüftungsverhalten der Bewohner erklären lassen. Ganztägig gekippte Fenster führen beispielsweise zu einem fast vollständigen Gleichgewicht der Partikelkonzentration zwischen Außen- und Innenraumluft.

Quelle: M. van den Heuvel

Tagesmittelwerte der Partikelkonzentration (PM₁₀) am 18.04. 2005

Angaben in Mikrogramm pro Kubikmeter Luft

Jahresmittelwerte der Partikelkonzentration (PM₁₀) im Jahr 2003



Tages- und Jahresmittelwerte der Partikelkonzentration in Deutschland. Der seit 1.1.2005 geltende Jahresgrenzwert von 40µg/m³ wird selten, der Tagesgrenzwert von 50µg/m³ dagegen regelmäßig überschritten.

Quelle: Umweltbundesamt

Hohe Partikeldichte an den Quellen

„Zurzeit wird deutschlandweit an 420 Messstationen die Massenkonzentration von Partikeln, die kleiner als zehn Mikrometer sind, die so genannte PM_{10} , erfasst. Der Epidemiologe Joachim Heinrich unterscheidet verschiedene Regionen: Während in wenig befahrenen ländlichen Gebieten die PM_{10} Konzentrationen nur Größenordnungen von zehn bis 18 Mikrogramm pro Kubikmeter Luft erreichen, werden in der Nähe der städtischen Quellen doppelt bis dreifach erhöhte Werte gemessen. Allerdings können – durch Ferntransport – auch in der Natur beachtliche Partikelkonzentrationen auftreten und die seit Januar 2005 geltenden Grenzwerte überschreiten: Im Jahresmittel dürfen seither nur noch 40 Mikrogramm Schwebstaub in einem Kubikmeter Luft sein, mit Ausnahme von 35 Tagen, an denen im Durchschnitt maximal 50 Mikrogramm erreicht werden dürfen. Diese zugelassene Überschreitungshäufigkeit pro Jahr wurde in mehreren deutschen Großstädten wie München, Stuttgart und Düsseldorf bereits nach drei Monaten (Stand: 31.03.2005) überschritten und löste eine kon-

troverse Debatte über Ursachen und Maßnahmen zur lufthygienischen Verbesserung aus.

Spitzenwerte von 70 bis 150 Mikrogramm pro Kubikmeter Luft werden vor allem in der Nähe von viel befahrenen Straßen und in Industriegebieten erreicht. Sowohl der Anteil an Schwerverkehr mit Dieselmotoren als auch die Bebauung beeinflussen hier, wie groß die Teilchenmenge in der direkten Umgebung ist. „Enge Straßenschluchten, die senkrecht zur Hauptwindrichtung ausgerichtet sind, schließen die Abgase quasi ein, so dass die partikelförmige Luftbelastung hier stark ansteigen kann“, erklärt Heinrich.

Insgesamt wurden in beiden Teilen Deutschlands bis 1970 zusammen noch weit mehr als drei Millionen Tonnen Gesamtstaub jährlich (Mio. t/Jahr) durch Verbrennungsvorgänge, Umschlag von Schüttgütern und andere Produktionsprozesse emittiert. Bis 1990 gingen die Staubemissionen in den westlichen Bundesländern – insbesondere dank der Staubabscheidung in den Großanlagen der Kraftwerke und der Industrie sowie durch Brennstoffumstellungen – von circa 1,4 Mio. t/Jahr auf 0,4 Mio. t/Jahr zurück. In den neuen Bundesländern verblieben

die Gesamtemissionen bis 1990 auf einem hohen Niveau von mehr als 1,5 Mio. t/Jahr.

In den Jahren 1990 bis 1995 fand in Deutschland ein weiterer signifikanter Rückgang der Gesamtstaubemissionen von 1,9 Mio. t/Jahr auf 0,3 Mio. t/Jahr statt (270 Kilotonnen/Jahr). Dieser Rückgang wurde überwiegend in den neuen Ländern erzielt. Dafür gibt es einen einfachen Grund: „In den neuen Bundesländern wurden in dieser Zeit viele veraltete Feuerungs- und Industrieanlagen stillgelegt, effektivere Filtersysteme eingebaut sowie fast alle „Trabis“ gegen moderne Kraftfahrzeuge ersetzt“, beschreibt Cyrus. Weiteren Einfluss hatte die Umstellung von festen Brennstoffen auf erheblich emissionsärmere flüssige und gasförmige Brennstoffe – vor allem in den kleineren Feuerungsanlagen. In den folgenden Jahren war der Rückgang der Staubemissionen deutlich geringer. So sank die Gesamtstaubemission von 270 kt/Jahr im Jahr 1995 auf 209 kt/Jahr im Jahre 2002.

Hauptverursacher der Gesamtstaubemissionen in Deutschland waren im Jahre 2002 Industrieprozesse mit 45 Prozent und der Schüttgutumschlag mit 21 Prozent. Im Straßenverkehr ausgestoßene Staubpartikel machten 2002 bundesweit 17 Prozent der Gesamtstaubemissionen aus. Rechnet man allerdings die nicht verbrennungsbedingten Emissio-

Partikel (PM_{10}) im Umweltaerosol
eines städtischen Probenahmestandorts (hier: Koblenz) stammen aus unterschiedlichsten Quellen (rot: lokale Quellen, blau: städtische Quellen, schwarz: Hintergrund).

Quelle: bilderbox.com (links), IUTA-Bericht 2003 (mitte), UFZ (rechts)

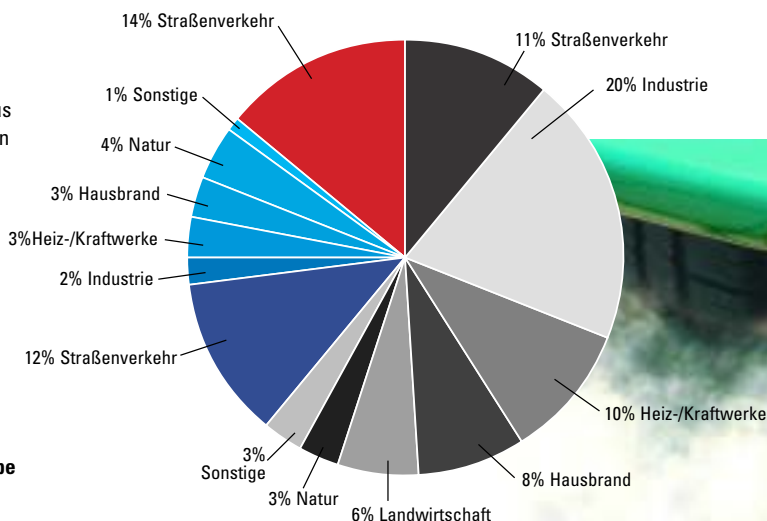


Bild siehe Druckausgabe

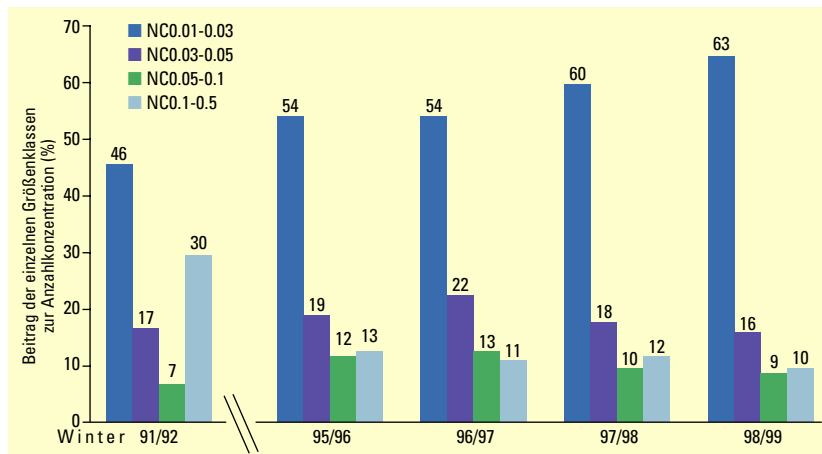
nen des Straßenverkehrs wie Reifenabrieb, Emission von der Straßenoberfläche und der Bremsabrieb hinzu, steigt der Anteil der Gesamtstaubemissionen aus dem Sektor Verkehr auf 33 Prozent.

Der Anteil der jährlichen Feinstaubemissionen (PM_{10}), der durch den Verkehr verursacht wurde, lag im Jahre 2002 bei 51 Prozent (26 % abgasbedingt und 25 % sind auf die Staubaufwirbelung, Abrieb der Straßenoberfläche sowie Reifen und Bremsen zurückzuführen). „Zwischen den einzelnen Bundesländern können diese Werte jedoch deutlich variieren“, betont Cyrus. „In Baden-Württemberg etwa waren die Abgase der Kraftfahrzeuge für 34 Prozent der produzierten Partikel PM_{10} verantwortlich“.

Die Kleinsten im Visier

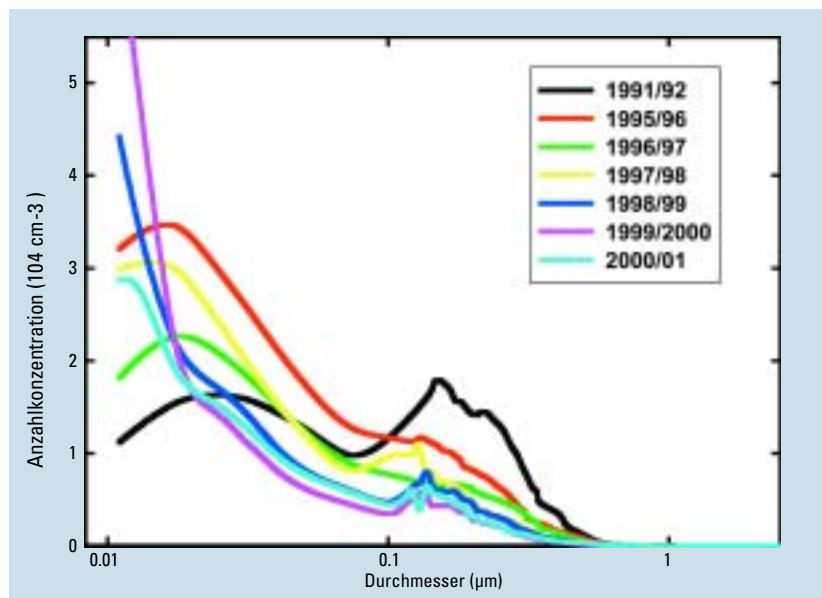
Seit moderne Filter Partikel aus den Industrieabgasen herausfiltern und ihre Massenkonzentration in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich abgenommen hat, rücken die besonders kleinen Teilchen in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses.

Der Grund hierfür ergibt sich unter anderem daraus, dass Luftreinhaltemaßnahmen auf die Senkung der Partikelmasse und damit auf die größeren Partikel orientiert waren. Die ultrafeinen Partikel, die nicht wesentlich zur Gesamtpartikelmasse beitragen, waren davon nicht betroffen. Im Gegenteil: Durch das Herausfiltern von größeren Partikeln kann es sogar zu einem Anstieg der Konzentration ultrafeiner Partikel kommen, wie eine Langzeituntersuchung des Erfurter Aerosols über etwa zwölf Jahre nahe legt. Durch die Reduzierung größerer Partikel – sie sind bis zu 1000mal größer als die besonders feinen – können sich die ultrafeinen nicht mehr so oft durch Diffusion an sie anlagern.



7-Jahres-Trend der relativen Anzahlkonzentration (in Prozent) für verschiedene Partikelgrößenklassen (0.01-0.03, 0.03-0.05, 0.05-0.1, 0.1-0.5 μm) in Erfurt, Winter 1991/92 bis 1998/99. Der Anteil in der kleinsten Größenklasse steigt kontinuierlich an.

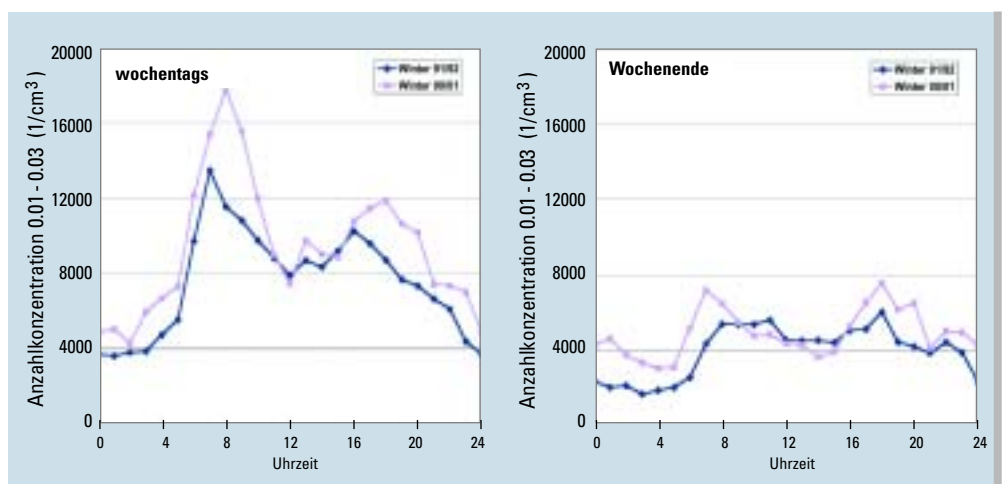
Quelle: J. Cyrus



Mittlere jährliche Partikelgrößenverteilung in Erfurt.

Während die Anzahlkonzentration der Partikel über 0,1 μm von 1991 bis 2000 abnimmt, steigt die Konzentration der Partikel mit einem Durchmesser von 10 bis 30 nm im selben Zeitraum stark an.

Quelle: W. Kreyling

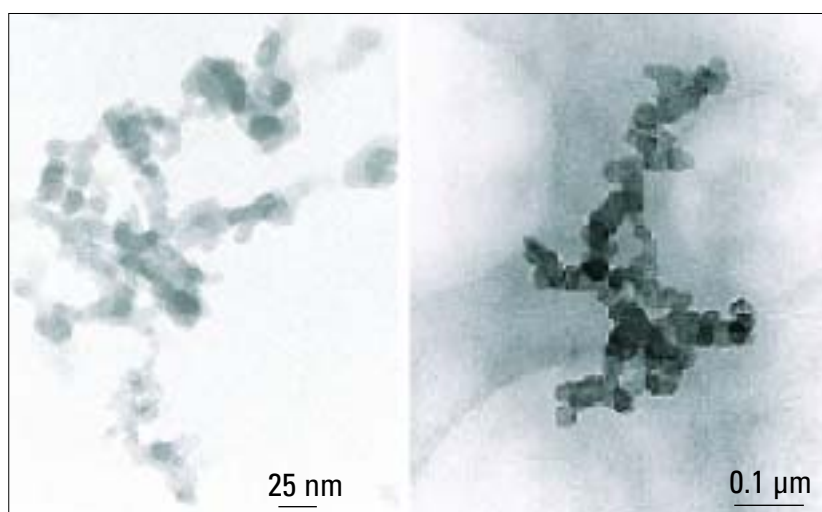


Die Partikelanzahlkonzentration (Anzahl von Partikeln pro Kubikzentimeter) unterliegt im Tagesverlauf großen Schwankungen. An Wochentagen (links) ist ein deutlicher Anstieg während des morgendlichen Berufsverkehrs zu erkennen, der an Wochenenden (rechts) ausbleibt. Die Messungen im Winterhalbjahr 2000/01 zeigen darüber hinaus einen Anstieg der Konzentrationen gegenüber den Messungen im Winter 1991/92 in Erfurt besonders bei den Belastungsspitzen.

Quelle: GSF-EPI

Zum Vergleich: Transmissions-elektronen-mikroskopische Bilder von natürlichen Dieselrußpartikeln (links) und Modellpartikeln, die mit dem Funkengenerator hergestellt wurden (rechts).

Quelle: N. Metz, BMW (links); S. Takenaka, GSF (rechts)



Dadurch haben die besonders feinen Partikel eine längere Verweildauer bzw. ‚Lebenszeit‘, was zu einem selektiven Anstieg der Konzentration ultrafeiner Partikel führt.

Da ultrafeine Partikel vor allem aus Autoabgasen stammen, folgen ihre Anzahlkonzentrationen einem typischen Tagesgang: Morgens und abends während des Berufsverkehrs kommt es in der Nähe von Straßen zu Konzentrationsspitzen. Zusätzlich beeinflussen sowohl die Jahreszeit als auch das Wetter, wie viele ultrafeine Partikel in der Luft bleiben. „Im Sommer messen wir generell geringere Konzentrationen als im Winter“, so Heinrich. Häufige Inversionswetterlagen in der kalten Jahreszeit schränken den Luftaustausch zwischen den bodennahen, partikelreichen und den höher gelegenen, sauberen Luftschichten ein.

„Auf den Ursprung der Partikel weisen neben der Größe auch ihre Bestandteile hin“, erläutert Heinrich. Enthalten Feinstäube beispielsweise vor allem Alkali- und Erdalkalioxide wie Silizium, Aluminium, Titan und Kalzium, wurden sie sehr wahrscheinlich vom Erdkrustenmaterial abgetragen und in die Luft gewirbelt. Durch Kohleverbrennung entstandene Teilchen enthalten Schwefel, und nutzt man Öl zur Verbrennung und

Energiegewinnung, entstehen Partikel mit Vanadium- und Nickelanteilen. Für Feinstaub aus dem Straßenverkehr sind vor allem elementarer Kohlenstoff, schwerflüchtige organische Verbindungen sowie auch Zink charakteristisch. Der Vorteil dieser „Zeigerelemente“ ist: Selbst wenn böige Winde die Partikel über weite Entfernungen transportieren, kann man sie ihren Quellen zuordnen und deren jeweiligen Beitrag zur Luftverschmutzung abschätzen.

Durch Modellpartikel Antworten finden

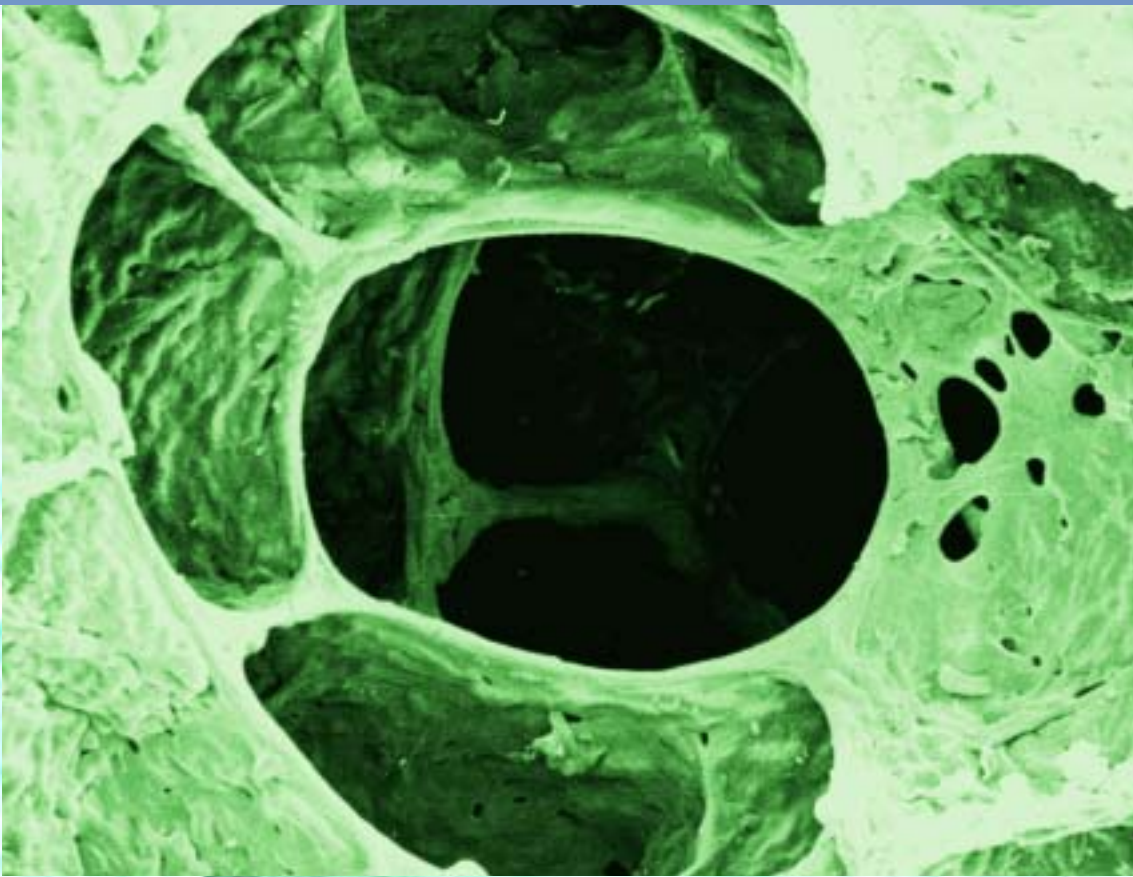
Den Wirkmechanismen von Partikeln wollen die Forscher nun auch mit Hilfe von Modellpartikeln auf die Spur kommen. Größe und Konzentration dieser Partikel müssen allerdings dem realen Umgebungsaerosol nachempfunden sein, damit realistische Expositionsbedingungen im Versuch herrschen.

Modellpartikel haben gegenüber den atmosphärischen Teilchen für die Forschung erhebliche Vorteile: Ihre Konzentration ist frei wählbar, ihre Eigenschaften können genau definiert werden und sie sind jederzeit verfügbar. Dagegen ändert sich bei realen Außenluftpartikeln ständig die Anzahl- und Massenkonzentration sowie

die Zusammensetzung der Teilchen in Abhängigkeit vom Wetter und der Emissionslage. Würde man in einem Inhalationsexperiment Außenluftpartikel verwenden, müssten daher die meteorologischen Parameter und die Emissionsbedingungen der Partikel möglichst bekannt und während des Experiments stabil sein. Wollte man ein solches Experiment wiederholen, müssten alle Bedingungen mit denen im ersten Versuch übereinstimmen. „Das ist in der Praxis nicht zu realisieren“, so Erwin Karg vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie.

Modellpartikel bieten Forschern dagegen die Möglichkeit, einzelne wichtige Eigenschaften bestimmter Umweltaerosolpartikel herauszugreifen und zu simulieren. Die Partikelkonzentration wird über Verdünnungssysteme eingestellt und die Experimentdauer genau festgelegt. Einmal erhaltene Ergebnisse können daher problemlos in Kontrollversuchen überprüft werden. „Natürlich müssen Merkmale und Konzentrationen der Testpartikel jenen in der freien Natur nachempfunden werden“, betont Karg.

Um beispielsweise die Wirkung von Rußpartikeln im Umweltaerosol zu untersuchen, erzeugen die GSF-Wissenschaftler Rußaggregate mittels elektrischer Funken zwischen zwei Graphitelektroden in einer Reingasatmosphäre und simulieren auf diese Weise die Rußkomponente im Umweltaerosol. Diese Teilchen werden entweder direkt oder als Träger für verschiedene ausgewählte Organika in Expositionsexperimenten verwendet. Derzeit kondensieren die GSF-Wissenschaftler verschiedene Chinone (oxidierte polyzyklische Kohlenwasserstoffe) auf die Rußpartikel, da Chinonstrukturen als Auslöser für oxidativen Stress in Zellen identifiziert wurden. ■



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Alveolarraums der Lunge. Feine und ultrafeine Partikel können in die Lungenbläschen vordringen, wo sie länger verbleiben und damit auch länger wirken können als in den oberen Atemwegen.

Quelle: P. Gehr/Nachdruck mit freundl. Genehmigung des Elsevier Verlags

Zusammenspiel und Abwehr Partikel auf ihrem Weg durch den Körper

Ob Aerosolpartikel ein Gesundheitsrisiko darstellen, hängt vor allem davon ab, wo die Teilchen im Atemtrakt abgeschieden und wie lange sie dort festgehalten werden. Die Partikelgröße beeinflusst zusätzlich, wo die Teilchen abgeschieden werden. Um mögliche Gefahren einschätzen zu können, untersucht man am GSF-Institut für Inhalationsbiologie neben der Deposition auch, wie effektiv die Partikel aus der Lunge entfernt und ob sie in sekundäre Gewebe und Organe transportiert werden.

„Um schädigen zu können, müssen die Partikel aus der Luft erst einmal in den Atemtrakt gelangen“, sagt Wolfgang Kreyling vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie. Schon ob man durch die Nase oder den Mund einatmet, beeinflusst, welche Partikel in die nachfolgenden Atemwege gelangen: Bei der Nasenatmung filtern die Schleimhäute der Nase vor allem grobe Partikel, die größer als 2,5 Mikrometer sind, effektiv aus der Atemluft. Die Trägheit ihrer Masse lässt

die Partikel in den kurvigen Atemwegen gegen die Wände prallen und die Schwerkraft bewirkt, dass sie sich auf dem Nasenschleim und den Epithelzellen ablagern. Nur wenige Partikel dieser Größe gelangen daher auf diesem Wege in die Lunge.

Ganz anders bei der Mundatmung: Atmet ein gesunder Erwachsener langsam durch den Mund, dringen Luft getragene Teilchen nahezu ungehindert in den Rachenraum und in die großen Bronchien ein. Partikel, die größer

Atmet ein Sportler während großer Anstrengung tief durch den Mund ein, gelangen wesentlich mehr Partikel in tiefe Lungenregionen als bei flachen Atemzügen durch die Nase.

Quelle: F1 Online

Bild siehe Druckausgabe

als fünf Mikrometer oder kleiner als zehn Nanometer sind, lagern sich bevorzugt hier ab. Die übrigen Teilchen strömen weiter bis in die Lungenperipherie, so dass sie sich sowohl auf den Wänden der kleinen Bronchien als auch auf den hauchdünnen Epithelwänden der für den Gasaustausch zuständigen Alveolen, den Lungenbläschen, festsetzen können.

Während Partikel größer als 500 Nanometer aufgrund ihrer Schwerkraft in den feinen Verästelungen im Lungenraum die Epithelwand

ben. Sie diffundieren schneller und haben dadurch eine höhere Wahrscheinlichkeit als große Partikel, gegen Membranen in den Atemwegen zu stoßen, bevor sie der Luftstrom wieder aus der Lunge heraustransportiert.

Mit langsamen Zügen tief in die Lunge

Neben Größe und Form der Partikel bestimmt auch das Atemmuster, wo die Teilchen haften bleiben: Ein schneller Atemzug - und die Teilchen mit einer Größe über zwei Mikrometer werden wegen der Trägheit ihrer Masse schnell in Mund- und Rachenraum sowie den großen Bronchien abgeschieden.

Atmet man flach - und damit ein geringes Luftvolumen - ein, bleibt die Luft hauptsächlich im so genannten anatomischen Totraum, also in der Mundhöhle oder der Nase, dem Rachenraum und dem Bronchialbereich - und nur wenig Luft erreicht die Lungenperipherie. Bei langsamen und tiefen Atemzügen gelangt dagegen eine große Menge des Aerosols in die Lunge zu den Alveolen. Ob sich ein Partikel schon im Rachenraum oder erst in der Lungenperipherie abgelagert, hängt zusätzlich von seinen Wasser aufnehmenden Komponenten ab, die die Teilchen im feuchten Atemtrakt rasch wachsen lassen.

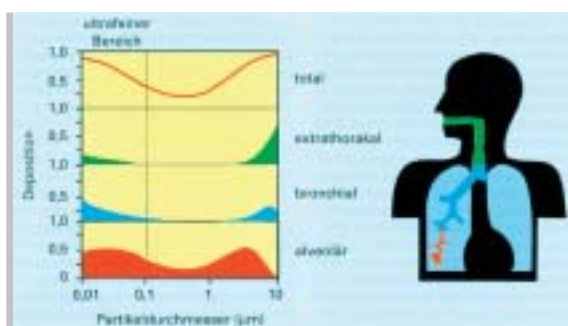
Auch die individuelle Anatomie des Atemorgans - vor allem die

Querschnitte der Atemwege, die sich mit dem Alter sowie durch Erkrankungen ändern, entscheidet über den Ort der Deposition. „Unsere Daten gelten nur für gesunde erwachsene Menschen, bei Alten und Kranken kann die Deposition anders sein“, erläutert Joachim Heyder, bis Ende 2004 Leiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie.

Abwehrstrategien des Körpers

Die chemisch-physikalischen und biologischen Partikeleigenschaften bestimmen mögliche Wechselwirkungen mit Zellen und Geweben. „Wir müssen auch die Mechanismen kennen, mit denen sich unser Körper gegen die Eindringlinge wehrt, um beurteilen zu können, wie schädlich bestimmte Konzentrationen verschiedener Partikel sind“, ergänzt sein Kollege Wolfgang Kreyling. Neben der Deposition sind in diesem Zusammenhang die Elimination aus dem Körper oder auch Clearance genannt, der Verbleib und die Verlagerung der inhalierten Teilchen in Sekundärorgane wichtig.

„Wir kennen zwei prinzipiell unterschiedliche Abwehrmechanismen, die der Körper den Teilchen entgegensetzen kann: Transport und Abbau“, erklärt Kreyling. Je nachdem, wie groß ein Partikel ist und wo es haften bleibt, arbeitet der eine oder andere Mecha-



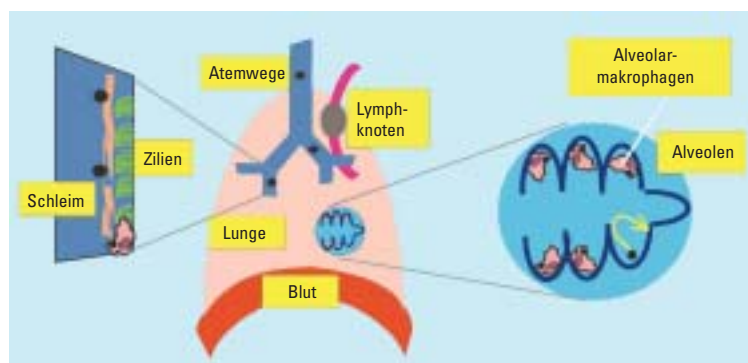
Depositionswahrscheinlichkeiten von Aerosolpartikeln in den verschiedenen Regionen des menschlichen Atemtraktes bei Mundatmung. Deutlich zu erkennen ist der entscheidende Einfluss der Partikelgröße. Ultrafeine Teilchen werden bevorzugt im Alveolarraum abgelagert.

Quelle: GSF-IHB

berühren können, dominiert bei Partikeln kleiner als 500 nm die Diffusion aufgrund Brownscher Molekularbewegung deren Abscheidung. Lediglich Partikel um 500 Nanometer Größe werden kaum im Atemtrakt deponiert: Etwa 80 Prozent von ihnen werden wieder aus der Lunge ausgeatmet: Sie diffundieren und sinken im Schwerefeld zu langsam und bleiben im Luftstrom auf den Strömungslinien der ein- und ausgeatmeten Luft.

Mit weiter abnehmender Größe bis 20 Nanometer steigt der Anteil der abgelagerten Partikel in der Lungenperipherie kräftig an.

Generell gilt für Partikel mit einer Größe kleiner als 500 Nanometer: Je kleiner die eingeatmeten Teilchen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie mit dem Epithel zusammensto-

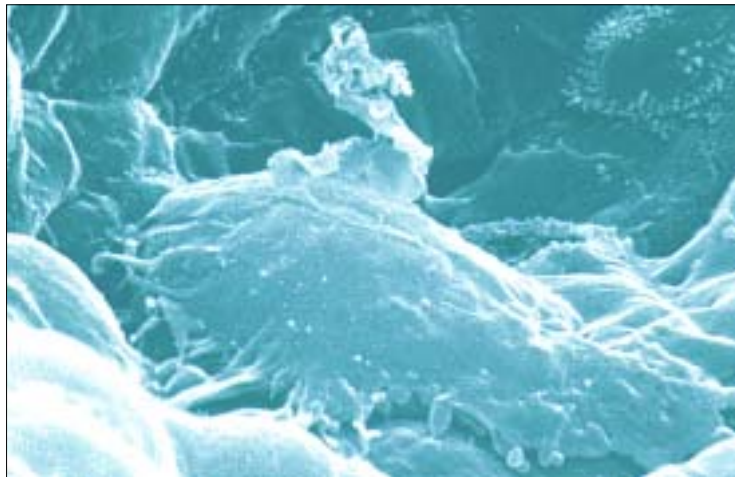


Mechanismen der Partikelreinigung: In den Atemwegen sorgt die Zilienbewegung für den Transport der Partikel zum Kehlkopf; in den Alveolen werden sie von Makrophagen aufgenommen und transportiert.

Quelle: W. Kreyling

nismus schneller beziehungsweise effektiver. Sind Partikelbestandteile in der Schleimschicht löslich, werden sie aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften unabhängig vom verbleibenden Restpartikel verstoffwechselt. In der Luftröhre und in den Bronchien werden schwerlösliche Fremdkörper vor allem im Schleim festgehalten. Das darunter liegende Epithel enthält bewimperte Zellen, die den Schleim samt Partikel zum Kehlkopf transportieren. Husten unterstützt diesen Prozess vor allem im erkrankten Lungengewebe etwa von Rauchern. Innerhalb von ein bis drei Tagen werden die Partikel mit dem Schleim wieder aus den Atemwegen herausbefördert und im Magen-Darm-Trakt verdaut oder ausgeschieden. Allerdings versagt diese so genannte mukoziliäre Clearance bei den ultrafeinen Teilchen: „Wir haben in Versuchen mit radioaktiv markierten Kohlenstoffteilchen herausgefunden, dass ungefähr 80 Prozent dieser feinsten Partikel mehrere Wochen in den Bronchien verbleiben“, erläutert GSF-Wissenschaftler Winfried Möller, Inhalationsbiologe in der klinischen Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF in Gauting. Sie sind so winzig, dass sie an den Wimpern und Zellmembranen, den so genannten Zilien, hängen bleiben und in das Epithel eindringen können. Erst nach und nach werden auch sie – wahrscheinlich durch Atemwegsmakrophagen – langsam in Richtung Kehlkopf transportiert.

In den feinen Alveolen, wo keine Wimpernzellen das Epithel auskleiden, sorgen vor allem alveolare Makrophagen, die natürlichen Reinigungszellen des Immunsystems, für Sauberkeit: Sie nehmen partikelförmige Fremdstoffe auf, inaktivieren und zersetzen sie und geben schließlich die Stoffwechselpro-



Alveolar-makrophagen, die natürlichen Reinigungszellen des Immunsystems, fressen bevorzugt grobe und feine Partikel, die kleineren, ultrafeinen dagegen erkennen sie schlecht.

Quelle: P. Gehr/
Nachdruck mit
freundl. Genehmigung
des Elsevier Verlags

dukte ins Lungengewebe und ins Blut ab. Nur wenige Fresszellen wandern in der menschlichen Lunge mit ihrer Fracht zu den Bronchien, wo sie über den Mukoziliärtransport nach oben transportiert und verschluckt werden.

Die Kleinsten überleben am längsten

Makrophagen fressen bevorzugt grobe und feine Partikel, die kleineren ultrafeinen dagegen erkennen sie schlecht. Daher bleiben die Winzlinge länger auf dem Epithel sitzen, können in dessen Zellen und das darunter liegende Gewebe eindringen und es schädigen. Der Körper reagiert darauf unter Umständen mit Entzündungsreaktionen, die das Immunsystem in Alarmbereitschaft versetzen. Welche Prozesse wann und wo genau ausgelöst werden, ist noch weitgehend unklar. Fest steht jedoch: Je mehr und je länger die Abwehr durch die Partikel beansprucht wird, desto schlechter kann sie im Zweifelsfall gegen Viren und Bakterien ankämpfen.

Auch chronische Lungenerkrankungen wie COPD, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, und die Entstehung von Krebs könnten dadurch gefördert werden. „Wir müssen deshalb besonders die ultrafeinen Teilchen unter die Lupe nehmen“, bestätigt auch

H.-Erich Wichmann, Leiter des GSF-Instituts für Epidemiologie. „Ihre Anzahl ist mit zehn- bis hunderttausend pro Kubikzentimeter Luft sehr groß. Außerdem haben sie im Verhältnis zu ihrem Volumen eine große Oberfläche. Wenn darauf reaktive Komponenten und Strukturen vorhanden sind, kann es zur Bildung von Sauerstoffradikalen in der biologischen Umgebung kommen, die wiederum oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen bewirken.“ Ein Großteil ultrafeiner Teilchen verbleibt jahrelang in der Lunge, wie man seit langem aus der klinischen Pathologie weiß. Wie sie letztendlich entfernt werden, wollen die GSF-Wissenschaftler in Zukunft erforschen. Klar ist aber, dass Partikel aus der Lungenperipherie wesentlich langsamer aus der Lunge eliminiert werden als jene im oberen Atemtrakt durch die mukoziliäre Clearance.

Von den in den Alveolen deponierten ultrafeinen Partikeln weiß man, dass sie von den Epithelzellen aufgenommen werden und sogar bis ins Bindegewebe, in die Lymphknoten und in die Blutbahn vordringen können. Im Epithel und Bindegewebe treffen die Teilchen auf andere Zelltypen und können dort entzündliche Reaktionen auslösen. Außerdem haben die GSF-Wissenschaftler festge-

Mit Hilfe des Lungencounters ist es möglich, genaue Aussagen über die Clearance von Partikeln in der Lunge zu treffen. Bei dieser hochsensitiven Methode zur Messung von Radioaktivität werden zunächst Technetium-markierte Partikel in die Lunge inhaliert und die von ihnen erzeugte radioaktive Strahlung nachgewiesen.

Quelle: B. Müller / GSF



stellt, dass zunächst auf dem Epithel verschwundene, radioaktiv markierte Partikel Wochen und Monate später wieder dort auftaucht und über den Mukoziliarttransport und anschließende Passage durch den Magen-Darm-Trakt aus dem Körper eliminiert worden sind. „Wir können also davon ausgehen, dass ultrafeine Teilchen in Epithelzellen und Bindegewebe hinein und wieder auf die Lungenoberfläche zurück transportiert werden“, erklärt Kreyling. Ob Makrophagen diesen Prozess steuern, weiß man noch nicht genau. Sicher ist aber: Je mehr Zellen mit einem Partikel interagieren, desto mehr Schaden kann es anrichten.

Partikel auch in Leber, Herz und Gehirn?

Die GSF-Forscher fanden auch radioaktiv markierte ultrafeine Teilchen in der Leber, im Herzen und sogar im Gehirn von Ratten.

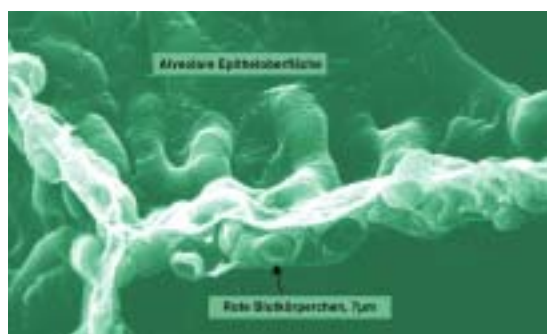
Die Partikel waren zunächst eingeatmet und dann durch die Blutzirkulation dorthin gebracht worden. Allem Anschein nach gelingt es manchen Partikeln, die Alveolarmembran zu durchdringen und über das Bindegewebe in die Blutgefäße zu gelangen. Hierzu muss man sich vergegenwärtigen, dass die Wand zwischen dem alveolaren Luftraum und den kapillaren Blutgefäßen nur ein bis zwei Mikrometer dick ist. Von der Blutzirkulation aus haben sie offensichtlich Zugang zu jedem Organ. „Man muss allerdings sehr sorgfältig prüfen, ob die beobachtete radioaktive Markierung in den Organen auch zu den Partikeln gehört. Lösen sich die radioaktiven Atome nämlich von den Teilchen, können sie im Blut verstoffwechselt werden und sich in den Organen anders als die Partikel anreichern. Aussagen über den Verbleib ultrafeiner Partikel kann man dann nur noch

machen, wenn man beide Kinetiken voneinander trennen kann“, gibt Kreyling zu bedenken.

Zurzeit finden die GSF-Forscher nur weniger als ein Prozent markierter Teilchen in sekundären Organen. „Wir müssen davon ausgehen, dass Partikel mit besonderen Molekülen und physikalischen Strukturen an ihrer Oberfläche unter Umständen bevorzugt durch Eiweiße in die Blutbahn transportiert werden. In der Umwelt sind Partikel mit verschiedenen chemischen Verbindungen assoziiert, so dass sie vermutlich leichter die Alveolarmembran durchdringen können als unsere Modellteilchen“, erläutert Kreyling. Sollte sich seine Vermutung bewahrheiten und ultrafeine Partikel tatsächlich in nennenswerten Konzentrationen auch in sekundäre Organe gelangen, stellt sich die brisante Frage, ob die Abwehr in der menschlichen Lunge überhaupt einen wirksamen Schutz gegenüber diesen winzigen Teilchen aus der Luft bieten kann. In jedem Falle wären dann aber auch Toxikologen alarmiert: Denn sekundäre Organe reagieren unter Umständen sehr viel stärker mit entzündlichen Reaktionen auf die Teilchen, so dass gravierende funktionelle Störungen die Folge sein könnten.

Alveolare Epitheloberfläche mit darunter liegenden kapillaren Blutgefäßen, in denen rote Blutkörperchen erkennbar sind. Die dazwischen liegende Wand ist nur ein bis zwei Mikrometer dick. Man weiß, dass es manchen Partikeln gelingt, diese dünne Alveolarmembran zu durchdringen und über das Bindegewebe in die Blutgefäße zu gelangen.

Quelle: P. Gehr / Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags



Vollblutprobe, vorbereitet für eine Immunfluoreszenzfärbung am Durchflusszytometer. Im Hintergrund: Die Lichtstreuungseigenschaften einer solchen Probe nach Messung im FACS-Durchflusszytometer.

Quelle: GSF / B. Müller

Die Lunge im Visier Partikelforschung in Kliniknähe

Mühsam zwingt sich die Luft in die Lunge: Die zentralen und peripheren Atemwege und das Lungenparenchym sind chronisch entzündet. Die Atemwegswände haben sich verdickt, die Bahnen der Atemluft werden immer enger - die Diagnose: Chronische Bronchitis. Die Klinische Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF analysiert in Zusammenarbeit mit den Asklepios-Fachkliniken insbesondere die Mechanismen der Entstehung partikelinduzierter Lungenerkrankungen. Mit ihrer Arbeit erschließt die Gruppe neue Wege für ihre Diagnostik und Therapie.

In Gauting bei München hat die GSF auf dem Gelände der Asklepios-Fachkliniken die Klinische Kooperationsgruppe (KKG) „Entzündliche Lungenerkrankungen“ angesiedelt. Die KKG war die erste von über einem Dutzend weiterer solcher Gruppen der GSF, die Erkenntnisse aus dem Labor in die klinische Praxis einbringen. Sie ist dem GSF-Institut für Inhalations-

biologie angegliedert und arbeitet eng mit den Ärzten der Fachkliniken für Pneumologie und Thoraxchirurgie zusammen. Dadurch können die Forscher zum Beispiel Untersuchungsmaterial von Lungenpatienten der Klinik erhalten.

Fatale Folgen feiner Teilchen

Im Fokus der KKG steht die umweltbedingte chronisch obstruktive

ve Lungenerkrankung, kurz COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Hierzu gehören die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Beim Emphysem wird Alveolargewebe abgebaut, was dazu führt, dass sich die für den Gasaustausch wichtige innere Oberfläche der Lunge verkleinert. COPD zählt zu den weltweit häufigsten Erkrank-

kungen und war im Jahr 2001 die vierthäufigste Todesursache in Deutschland. Das Fatale an diesem Leiden: Derzeit angewandte Therapieformen lindern lediglich die Symptome, den Krankheitsverlauf können sie nicht stoppen. Auch die Diagnose COPD ist schwierig zu stellen. Die meisten Patienten mit COPD zeigen alle drei Symptome: Chronische Bronchitis, Emphysem und Schleimüberproduktion.

Neben anderen möglichen Ursachen können auch inhalierte Partikel aus der Luft COPD auslösen. Vor allem die kleinen Teilchen aus dem Zigarettenrauch interagieren mit dem Lungenepithel und können so zu Entzündungen führen. Auch die Exposition am Arbeitsplatz mit Silikateilchen oder metallhaltigen Partikeln in hohen Konzentrationen begünstigen COPD. Hauptverantwortlich sind aber wohl die eingeatmeten Teilchen des Zigarettenrauchs – 90 Prozent der Patienten sind Raucher.

Kleine Sputummakrophagen verweisen auf COPD

Die KKG erforscht den Einfluss von Partikeln auf die Mechanismen der Entstehung von COPD



Marion Frankenberger, Leiterin der Klinischen Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF in Gauting.

Quelle: B. Müller / GSF

und will neue Diagnose- und Therapieverfahren entwickeln. Marion Frankenberger, Leiterin der Kooperationsgruppe und ihr Team analysierten zu diesem Zweck Lungenzellen von COPD-Patienten und wurden fündig: Die Wissenschaftler wiesen im Bronchialsekret der Patienten eine Makrophagen-Population nach, deren Zellen kleiner als die bisher bekannten Makrophagen sind und daher kleine Sputummakrophagen genannt werden. Bei gesun-

den Menschen stellen Makrophagen die Hauptpopulation aller weißen Blutkörperchen in diesem Kompartiment dar. Ganz anders ist ihr Anteil in den Proben der erkrankten Patienten: Hier nimmt ihre Population nur 15 Prozent ein, circa 80 Prozent der Zellen sind neutrophile Granulozyten. Der Anteil der kleinen Sputummakrophagen, die normalerweise nur etwa zehn Prozent aller Makrophagen ausmachen, kann bei COPD-Patienten auf bis zu 90 Prozent ansteigen. „Auch Asthma können wir auf diese Weise von COPD abgrenzen, da bei Asthmatikern die Konzentration der kleinen Sputummakrophagen nur wenig erhöht ist“, erklärt Marion Frankenberger.

Bezüglich der kleinen Sputummakrophagen kooperieren die Gautinger Wissenschaftler eng mit der Arbeitsgruppe von Löms Ziegler-Heitbrock an der Universität von Leicester in Großbritannien. Hier werden diese Zellen bei Patienten mit cystischer Fibrose untersucht, einer Erkrankung, die in vielen Aspekten der COPD ähnelt.

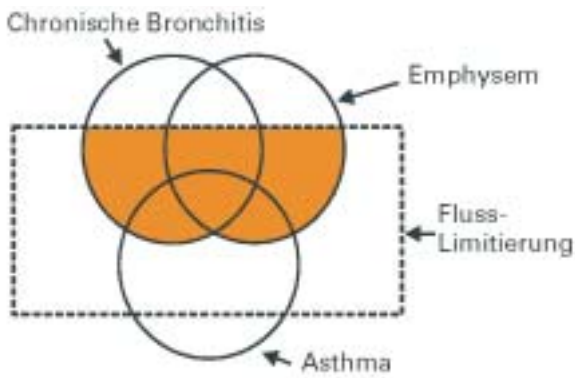
Entzündungsfördernde Gene aktiviert

Makrophagen spielen in den Atemwegen und in der Peripherie der Lunge, den Alveolen, eine zentrale Rolle: Sie nehmen körperfremde Bakterien, Viren und auch Aerosolpartikel auf. Die bei COPD-Patienten gehäuft vorkommenden kleinen Sputummakrophagen produzieren große Mengen des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF). Dieses Zytokin fördert Entzündungsreaktionen und trägt so dazu bei, dass die chronisch obstruktive Bronchitis entsteht und aufrechterhalten bleibt. „Wir vermuteten, dass Luft getragene Partikel bestimmte Gene dieser Makrophagen aktivieren“, so



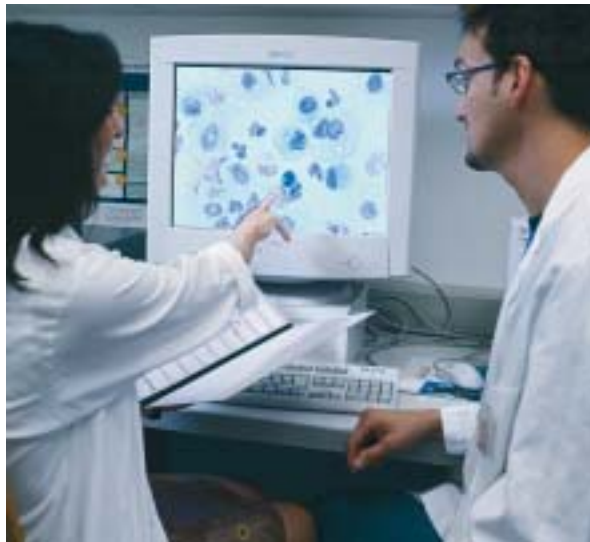
Schnitte durch Lungengewebe. Im Vergleich zur gesunden Lunge (links) ist beim Emphysem (rechts) Alveolargewebe abgebaut, was dazu führt, dass sich die für den Gasaustausch wichtige innere Oberfläche der Lunge verkleinert. Es bilden sich Emphysemlaschen unterschiedlicher Größe.

Quelle: Boehringer Ingelheim International GmbH



Abgrenzung und Überschneidung der chronischen Bronchitis mit Asthma und Emphysem. Alle orangefarbenen Bereiche werden der COPD zugeordnet.

Quelle: GSF



Die am Bildschirm zu erkennenden Zellen

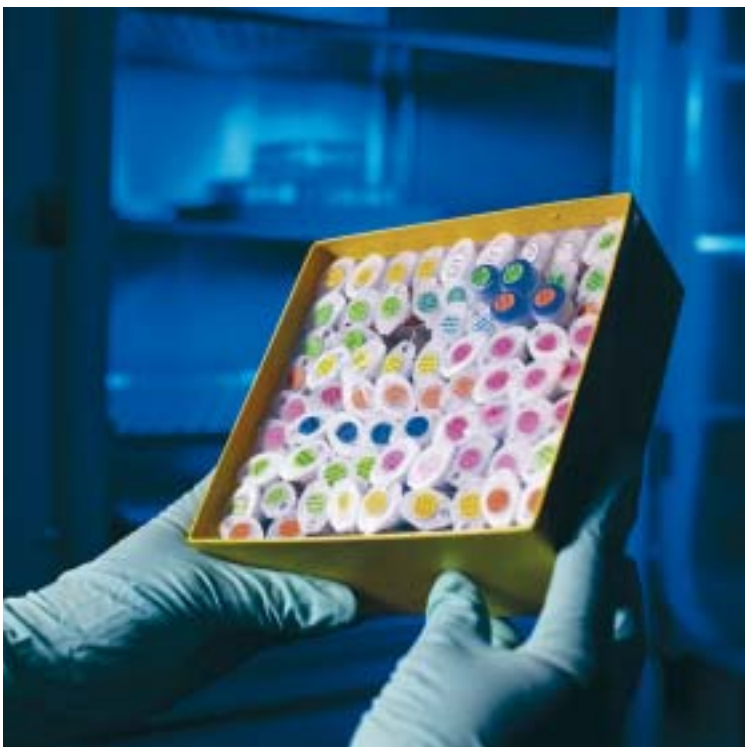
werden aus den Sputumproben isoliert und durch Zentrifugieren auf einen Objektträger aufgebracht. Mit Hilfe einer Pappenheim-Färbung können die zellulären Strukturen sichtbar gemacht werden, so dass auch eine morphologische Differenzierung vorgenommen werden kann.

Quelle: B. Müller / GSF

Frankenberger. Die Analyse der Genexpression mit der so genannten cDNS-Expressions-Array-Technik (vgl. Kasten) bestätigte diese Annahme: Dieselruß- und Kohlenstoffpartikel bewirken hier, dass in einer Makrophagen-ähnlichen Zelllinie Mono Mac 6 das Gen COX-2 vermehrt abgelesen

wird. Cyclooxygenase-2, so der vollständige Name des Enzyms, das nach dem Bauplan des COX-2-Gens synthetisiert wird, ist an Oxidationen in der Lunge beteiligt. Sind viele COX-2-Enzyme aktiv, so entsteht eine große Anzahl oxidativ reaktiver Substanzen, die zunächst die Entzündungsreaktion in der Lunge verstärken.

Daraufhin werden weitere Botenstoffe wie Leukotrien B₄ (LTB₄) und Prostaglandin E₂ (PGE₂) aktiviert, die ebenfalls die Entzündung beeinflussen. Dabei wirkt LTB₄ stimulierend, während PGE₂ eher dazu beiträgt, dass der Entzündungsprozess zum Stillstand kommt. Ob dies tatsächlich gelingt, hängt von der Verteilung dieser biologischen Signalstoffe und ihrer Empfänger-moleküle, den Rezeptoren, ab. „In einer Entzündungsreaktion greifen viele verschiedene Schritte ineinander“, so Frankenberger. „Wie dieses Netzwerk genau aufgebaut ist, wissen wir noch nicht. Fest steht aber, dass irgendwann in dieser Kette auch das Zytokin TNF aktiviert wird, das seinerseits den Entzündungsstatus in der Zelle aufrechterhält.“ In der untersuchten Zelllinie Mono Mac 6 fördern ultrafeine Partikel also die Genexpression entzündungsfördernder und entzündungshemmender Mediatoren der Lunge. Ob die kleinen Teilchen auch Gene in Zellen von COPD-Patienten und in gesunden Probanden aktivieren, will das Team um Frankenberger in Zukunft untersuchen. Irgendwann, so hoffen die Forscher, wird es gelingen, mit diesem Wissen



In der Schachtel befinden sich sog. PCR-Primerpaare, künstlich synthetisierte DNA-Stücke, die zu ausgewählten Sequenzen auf der DNA bzw. RNA komplementär sind. Damit lässt sich über die Methode der „real-time PCR“ eine Amplifizierung von bestimmten Gensegmenten und damit eine Quantifizierung von mRNA-Expressionen vornehmen.

Quelle: B. Müller / GSF

Auf der Suche nach dem Verbleib von Partikeln:

In einer vom Erdmagnetfeld abgeschirmten Kammer werden Probanden untersucht, die zuvor magnetische Eisenoxidpartikel kontrolliert inhaliert haben.

Mittels Magnetpneumographie wird gemessen, wo sich die Partikel abgelagert haben und wann sie schließlich wieder aus der Lunge entfernt werden. Der Vorteil dieser magnetischen Tracertechnik: Die Untersuchungen können über einen langen Zeitraum durchgeführt werden und Probanden werden nicht durch Strahlen belastet.

Quelle: B. Müller / GSF



entzündungsfördernde Gene stillzulegen oder entzündungshemmende Prozesse zu verstärken.

Entscheidend ist die Clearance

In den Makrophagen werden Partikel verdaut und beide mit Hilfe des mukoziliaren Schleimtransportes aus der Lunge herausbefördert. Funktioniert diese Clearance nicht mehr einwandfrei, können Krankheitsbilder wie COPD verstärkt werden. Mittels Magnetopneumographie untersuchen Mitarbeiter der KKG Deposi-

tion und Clearance von eingeatmeten Testpartikeln.

Besonders interessiert die Forscher dabei, wie die kleinen Teilchen aus dem Zigarettenqualm die Clearance-Mechanismen beeinflussen und wie sich chronische Lungenerkrankungen wie COPD auf die Reinigungsmechanismen der Lunge auswirken. Die Clearance der magnetischen Testpartikel aus der Lungenperipherie verläuft bei gesunden Nichtrauchern mit einer Halbwertsdauer von drei bis vier Monaten. Bei starken Rauchern und COPD-Patienten ver-

längert sie sich auf bis zu ein Jahr. Die Analyse der Clearance aus den luftführenden Atemwegen bringt erstaunliche Ergebnisse zu Tage: Bei gesunden Nichtrauchern werden die inhalierten Partikel in zwei charakteristischen Phasen entfernt. Die mukoziliare Clearance befördert die Hälfte der deponierten Partikel innerhalb eines Tages aus der Lunge. Die übrigen Teilchen werden mit einer zur Lungenperipherie vergleichbaren sehr langsamen Kinetik gereinigt. Diese Untersuchungen bestätigen damit die bisherigen Annahmen

Auf der Suche nach Kandidatengenen - Die cDNS - Expressions - Array - Technik



Probenkarussell des LightCycler-Gerätes mit bestückten Messkapillaren. Die Wissenschaftler der Klinischen Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF benutzen das Gerät zur Vervielfältigung ausgewählter DNA-Stücke und zur Bestimmung von DNA-Polymorphismen.

Quelle: B. Müller / GSF

Zum Auffinden von so genannten Kandidatengenen, die an bestimmten Reaktionen in einer Zelle beteiligt sind, werden auf einer Membran ausgewählte Stücke von tausenden von Genen tierischer oder menschlicher Zellen in unterschiedlichen, genau festgelegten Positionen fixiert. Diese Membranen werden als Genchips oder Arrays bezeichnet und sind käuflich. Für ihre Analysen inkubieren die Forscher der KKG „Entzündliche Lungenerkrankungen“ zunächst Zellen einer Zelllinie mit ultrafeinen rußhaltigen Partikeln und isolieren anschließend die Ribonukleinsäure (RNS), die nach dem Bauplan der aktivierten Gene gebildet wird. Danach werden die RNS-Moleküle in radioaktiv- oder fluoreszenz-markierte cDNS-Moleküle umgeschrieben. Nach ihrer Markie-

rung bringt man die cDNS-Proben auf den Chip auf. Durch die sehr spezifische und feste Bindung einzelner cDNS-Moleküle an passende Genstückchen (Hybridisierung), die sich an einer bestimmten Position auf dem Chip befinden, können die Forscher anhand der Intensität des Radioaktivitäts- oder Fluoreszenzsignals feststellen, ob nach Partikel-Inkubation gleich viel, mehr oder weniger RNS für ein bestimmtes Gen synthetisiert worden ist. Mit der cDNS-Expressions-Array-Technik kann so der Einfluss von luftgetragenen Teilchen auf die Genexpression bestimmter Zellen bestimmt werden. Später werden die an der Zelllinie gewonnenen Ergebnisse an Zellen gesunder Probanden oder Patienten mit einer chronischen Erkrankung überprüft.

zur Langzeitretention in den Atemwegen. Die Atemwegsclearance bei COPD zeigt eine große Variabilität, selbst eine aufgrund von Zilienfehlfunktionen gestörte Clearance kann teilweise durch verstärkt auftretende Hustenstöße kompensiert werden. „Da sich die Reinigungsprozesse bei COPD-Patienten nicht von den Kontrollen unterscheiden, wollen wir in weiteren Studien verschiedene COPD-Typen mit und ohne Emphysem erneut untersuchen“, so Winfried Möller, Wissenschaftler in der klinischen Kooperationsgruppe. Mit Hilfe inhalierter Eisenoxidpartikel können die Forscher also nicht nur bestimmen, wie schnell Teilchen aus der Lunge entfernt werden, sondern auch anhand der verzögerten Clearance Fehlfunktionen der Zilien diagnostizieren. „Eingeatmete Partikel bleiben bei diesen Patienten länger auf dem Lungenepithel und können dadurch stärker schädigen“, erklärt Möller. Die verzögerte Clearance erklärt, warum Viren und Bakterien sich hier ansiedeln und so zu immer wiederkehrenden Infektionen führen.

Um den Verlauf von Entzündungserkrankungen in der Lunge zu verfolgen, müssen Ärzte und Wissenschaftler regelmäßig Entzündungsmarker kontrollieren. Bisher bereiteten invasive Methoden und auch induziertes Sputum Patienten mit weit fortgeschrittener COPD große Unannehmlichkeiten. Doch damit ist nun Schluss: Die Kooperationsgruppe in Gauting kontrolliert anhand von Markern im Exhalat - in der Luft, die beim Ausatmen aus der Lunge strömt -, ob beispielsweise eine Cortisontherapie anschlägt. Nehmen Zytokine und Lipidmediatoren wie LTB₄ und PGE₂ während der Therapie nämlich ab, ist die Entzündung in der Lunge ebenfalls zurückgegangen.

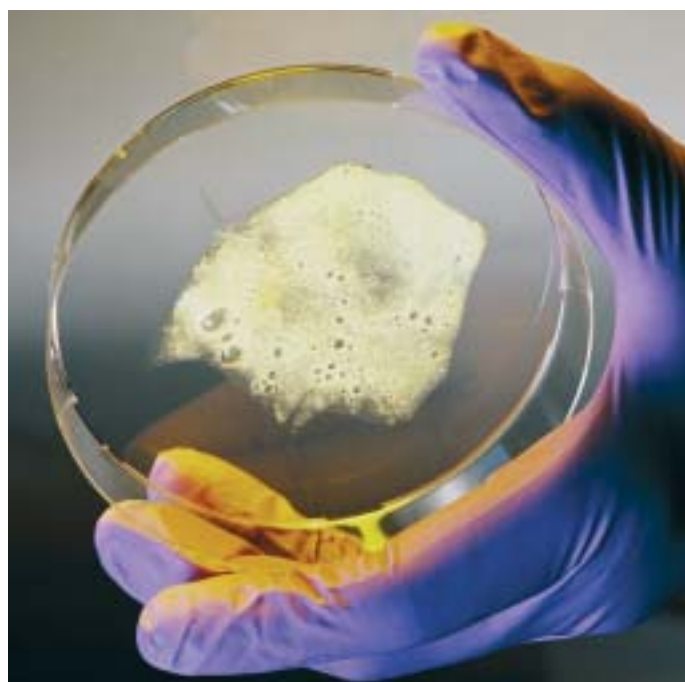
Vitamin A gegen den Gewebeabbau

Mittels Markern im Exhalat wollen die Forscher der KKG in Zukunft auch kontrollieren, ob Vitamin A Gewebeschäden stoppen kann, die zu Emphysemen in den Alveolen führen. Zunächst transferierten die Wissenschaftler in Zellkulturtests Vitamin A verpackt in kleine Fetttropfchen, den Liposomen, gezielt in die Makrophagen. Deren Enzyme sind dafür bekannt, dass sie Lungengewebe abbauen. Beim gesunden Menschen sind die Protease MMP9 (Matrix Metalloproteinase 9) und ihr Inhibitor TIMP1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase) in gleichen Konzentrationen in den Makrophagen vorhanden. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass gerade soviel Lungengewebe abgebaut wird, wie neues gebildet wird. Bei COPD-Patienten dagegen liegt ein Ungleichgewicht vor: Das abbauende Enzym MMP9 kommt hier in viel höheren Konzentrationen vor als sein Gegenspieler TIMP1. „Klar, dass in diesem Fall

die Lunge immer weiter verdaut wird“, sagt Frankenberger. Ein Rettungsanker könnte in diesem Prozess Vitamin A sein: Es senkt in Zelllinien die Protease MMP9 und aktiviert gleichzeitig den Inhibitor TIMP1. Zweifach fördert Vitamin A so den Schutz des Gewebes. „Wir hoffen, dass sich diese Ergebnisse in klinischen Studien am Patienten bestätigen“, so Frankenberger. COPD-Patienten wäre damit sehr geholfen: Durch gezielte Vitamin A-Therapie wären Gewebe abbauende Mechanismen in der Lunge herunterreguliert und inhalierte Partikel könnten weniger Schaden anrichten.

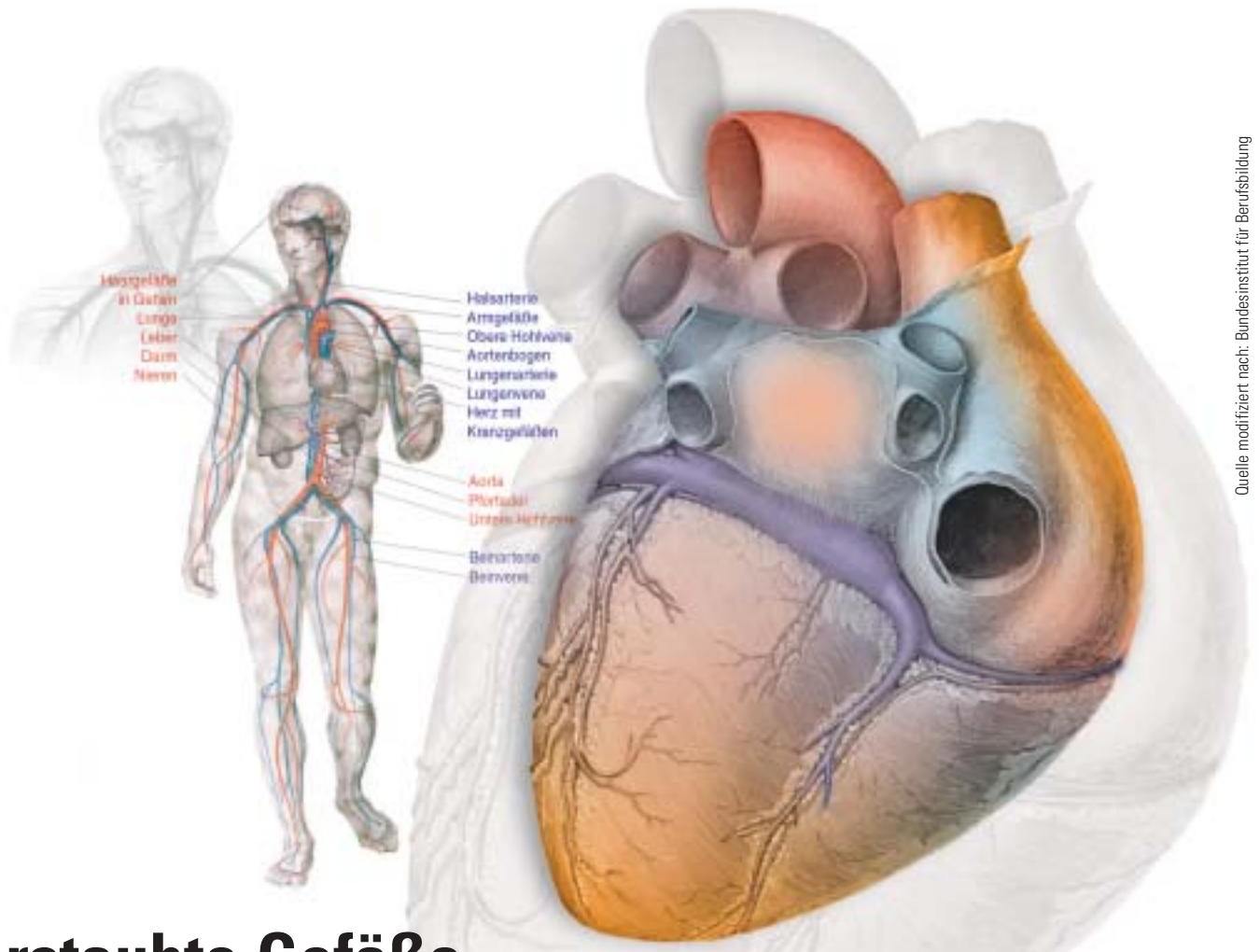


Große Hoffnung setzen Marion Frankenberger und ihr Team auf Vitamin A. Es nimmt direkten Einfluss auf die Enzyme von Makrophagen und kann so Schäden an Lungengewebe, die Emphyseme erzeugen, stoppen. Quelle: M.v.d.Heuvel



Sputumproben ermöglichen auf nicht-invasivem Wege, zelluläres Material aus der Lunge zu gewinnen. Die Ergebnisse können Aufschluss über den Entzündungsstatus in der Lunge geben.

Quelle: B. Müller / GSF



Quelle modifiziert nach: Bundesinstitut für Berufsbildung

Verstaubte Gefäße

Wenn ultrafeine Partikel Herz und Adern schädigen

Partikel stehen unter Verdacht, neben dem Atemsystem auch Herz und Blutgefäße zu schädigen. Vor allem die ultrafeinen Teilchen werden von Makrophagen, den natürlichen Reinigungszellen unseres Immunsystems, häufig nicht erkannt. Außerdem schaffen sie es, Membranen und Schleimhäute zu durchdringen und gelangen so von der Lunge ins Blut. Wie dadurch Gefäße und Herz geschädigt werden können, untersuchen GSF-Wissenschaftler der Institute für Inhalationsbiologie, Toxikologie und Epidemiologie gemeinsam mit Medizinern der Universität München.

„Wir kennen mittlerweile drei Mechanismen, mit denen ultrafeine Partikel den Organismus gefährden können“, erklärt Holger Schulz vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie. Als erstes können sie direkt auf Organe des Herz-Kreislaufsystems oder Blutbestandteile einwirken. Zum zweiten können die Teilchen

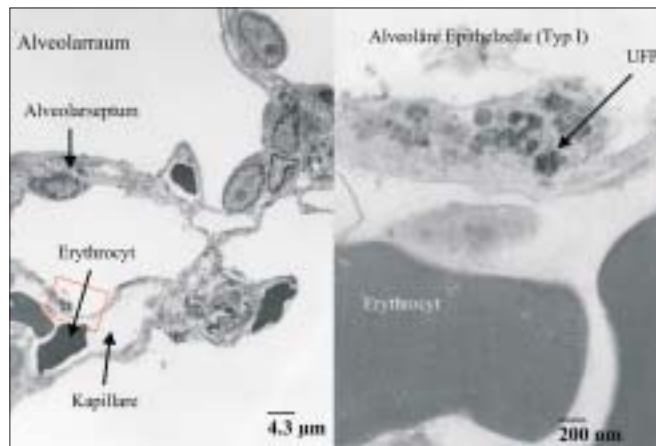
mit Rezeptoren im Epithel der Alveolarmembran interagieren und dadurch das vegetative Nervensystem beeinflussen. Im dritten Fall können sie Abwehrprozesse in Form von Entzündungsreaktionen hervorrufen: Diese spielen sich zunächst vor Ort in der Lunge ab, werden aber über Botenstoffe dem gesamten Organismus ver-

mittelt, so dass eine entzündungsfördernde Reaktionssituation im Körper entsteht.

Auf direktem Wege zu Herz und Gefäßen

Wenn ultrafeine Partikel direkt auf Organe einwirken, durchdringen sie zunächst die dünne Membran der Alveolen und gelangen

so ins Blut. Der Blutstrom transportiert sie dann zu jedem Organ – ultrafeine Teilchen lassen sich in der Leber, dem Herz, aber auch im Gehirn nachweisen. „In epidemiologischen und toxikologischen Studien untersuchen wir gegenwärtig besonders die Auswirkungen der winzigen Partikel auf das Gefäßsystem und das Herz“, so Annette Peters vom GSF-Institut für Epidemiologie. Die Studien zeigen, dass an Tagen mit außergewöhnlich hohen Partikelkonzentrationen die Häufigkeit von Herzinfarkten und plötzlichem Herztod erhöht ist. Dazu tragen ultrafeine Teilchen möglicherweise bei. Diesen Zusammenhang bestätigte im Tiermodell das Team um Holger Schulz, dem kommissarischen Leiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie zusammen mit Andreas Stampfl, GSF-Institut für Toxikologie und Fritz Krombach, Veterinärmediziner an der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern. Um den



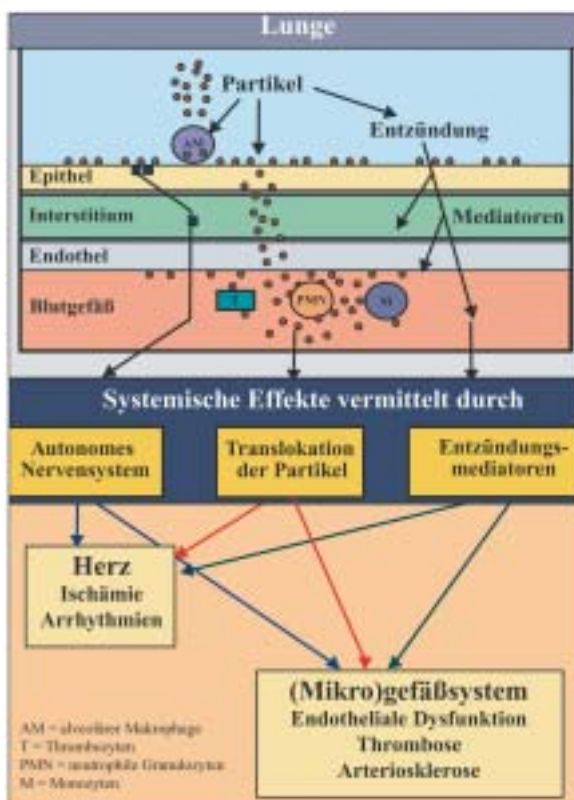
Um Verbleib und Einfluss von ultrafeinen Partikeln (UFP) im Organismus zu erforschen, bringen GSF-Wissenschaftler die Teilchen in die Lunge. Nach dreitägiger Exposition finden sich UFP unter dem Transmissions-Elektronenmikroskop in den Typ 1 Epithelzellen des Alveolarraums.

Quelle:
Takenaka / Beck / Jennen

Einfluss von Luftpartikeln auf das Gerinnungssystem, im Speziellen auf die Blutplättchen, zu erforschen, brachten die Wissenschaftler die Teilchen direkt in die Blutbahn. Dies führte zur Aktivierung der Blutplättchen. „Dadurch gerinnt das Blut schneller, das Thromboserisiko ist erhöht, und Infarkte werden wahrscheinlicher“, fasst Schulz die Ergebnisse zusammen.

In den Arterien werden die Blutplättchen aktiviert, so dass sich die Gerinnungsfähigkeit erhöht.

Das Blut wird dadurch zähflüssiger, die Gefahr einer Thrombose nimmt zu. Außerdem bewirken die Teilchen, dass Arterien bei Belastung ihren Querschnitt nicht mehr so schnell an den erhöhten Blutfluss anpassen können – mit vielleicht fatalen Konsequenzen, wie man von der koronaren Herzkrankheit her weiß: Während sich die Schlagadern eines gesunden Menschen bei einem kurzen Sprint erweitern, reagieren die Gefäße eines Herzkranken nicht schnell genug. Das Herz wird in stressigen Situationen nicht ausreichend durchblutet. Die Folge sind Herzrhythmusstörungen, die bis zum Infarkt führen können. Man muss davon ausgehen, dass gerade solche Patienten durch ultrafeine Teilchen besonders gefährdet sind. Direkt an den Zellen der Herzmuskulatur und des Herzreizeitungssystems kann es durch ultrafeine Teilchen zu einer Veränderung des Kalziumhaushaltes kommen. Dadurch kann sich der Herzmuskel nicht mehr so stark zusammenziehen. Die Konzentration der Kalzium-Ionen ist aber auch für die Erregungswelle mitverantwortlich, die über den Muskel läuft. Wird diese durch die Teilchen gestört, kann es zu Rhythmusstörungen kommen, im schlimmsten Fall bei gefährdeten Patienten zu Kammerflimmern und Herzstillstand.



Ultrafeine Partikel können den Körper auf drei Wegen schädigen: Zum einen beeinflussen sie das vegetative Nervensystem über Rezeptoren (links). Sie können aber auch direkt durch die dünnen Häutchen der Lungenbläschen in die Blutbahn eindringen und von hier aus zu jedem Organ gelangen (Mitte). Als dritte Möglichkeit können ultrafeine Teilchen über Mediatoren das Lungengewebe entzünden und so Herz und Gefäße beeinträchtigen (rechts).

Quelle: H. Schulz

Holger Schulz, kommissarischer Leiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie und **Annette Peters** vom Institut für Epidemiologie der GSF haben gemeinsam die Mechanismen, mit denen vor allem ultrafeine Teilchen Herz und Gefäße schädigen können, untersucht.

Quelle: M. van den Heuvel / U. Baumgart

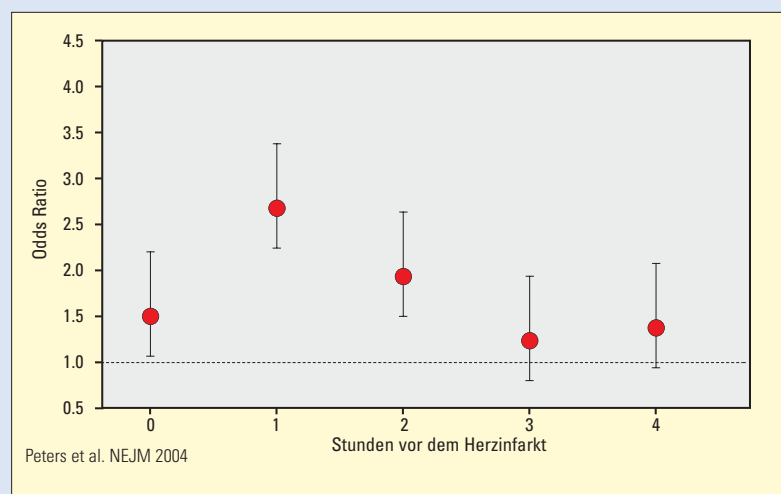


Verkehrsmittel als Auslöser für Herzinfarkte?

Als Teilnehmer im Straßenverkehr setzen wir uns erhöhten Schadstoffkonzentrationen und insbesondere erhöhten Konzentrationen feiner und ultrafeiner Partikel aus. Im Rahmen des Projekts „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“ untersuchte Annette Peters vom GSF-Institut für Epidemiologie, in den Jahren 1999 bis 2001 an 691 Herzinfarktüberlebenden den möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herzinfarkten und dem Aufenthalt in Verkehrsmitteln. In detaillierten Interviews erfragte sie, was die Patienten in den vier Tagen vor dem Herzinfarkt getan hatten und wo sie sich aufgehalten hatten. Für die Zeit eine Stunde nach dem Aufenthalt in Verkehrsmitteln ermittelte sie ein 2,9-fach erhöhtes

Risiko für die Auslösung von Herzinfarkten. Betrachtet man ihre Ergebnisse etwas differenzierter nach dem jeweils benutzten Verkehrsmittel, so erhöht sich mit Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel das Risiko sogar auf das 3,1-fache. Dies relativiert die Bedeutung des Stressfaktors beim Autofahren, der als mögliche Erklärung für die beobachteten Effekte dienen könnte. Auch blieben die Ergebnisse nahezu unverändert, wenn zusätzliche Faktoren wie beispielsweise extreme körperliche Belastung hinzukamen.

Sollten sich diese Erkenntnisse durch Folgestudien bestätigen, wäre die Wirkung der Partikel ausgeprägter und würde insbesondere schneller einsetzen als man dies bisher vermutet.



Der Aufenthalt in Verkehrsmitteln kann ein circa 3-fach erhöhtes Risiko für die Auslösung von Herzinfarkten bergen. Zu diesem Ergebnis kommt eine im KORA-Studienzentrum Augsburg 2004 abgeschlossene Studie des GSF-Instituts für Epidemiologie an 691 Herzinfarktüberlebenden. Die Erkenntnisse untermauern die schädliche Wirkung von Partikeln auf Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Quelle: GSF-EPI

Der Umweg über das vegetative Nervensystem

Partikel können aber auch auf einem anderem Wege Einfluss nehmen, indem sie mit Rezeptoren auf der Oberfläche der Lungenbläschen interagieren und so das vegetative Nervensystem beeinflussen. „Der Sympathikus, der den Körper in Alarmbereitschaft versetzt, ist dann stärker aktiviert“, so Schulz. Neben den Gefäßen ist dadurch auch das Herz direkt betroffen – der Herzschlag unterliegt der Kontrolle des vegetativen Nervensystems. „Der Puls ist beschleunigt und der Muskel zieht sich zu regelmäßig unter dem Einfluss der Partikel zusammen“, erklärt Schulz. Ein erhöhtes Risiko hat, wessen Herz zum Beispiel nicht mehr flexibel auf Ruhe- oder Aktivitätsphasen reagiert. Der Puls dieser Menschen bleibt allzu starr bei etwa 80 Schlägen pro Minute und kann daher nicht angemessen auf körperliche Anstrengungen und Stress reagieren.

Erhöhter Entzündungsstatus

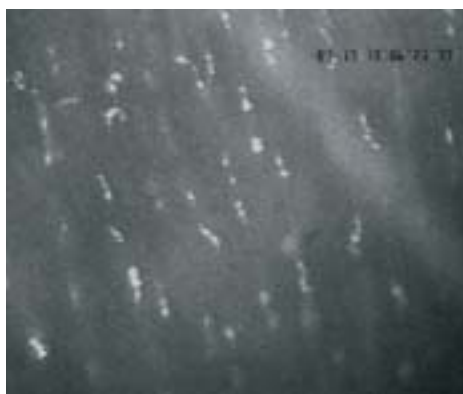
Auf dem dritten Wege können die Partikel Entzündungsvorgänge im Lungengewebe auslösen, wodurch Botenstoffe freigesetzt werden. Daraufhin nimmt die Blutgerinnungsfähigkeit zu und der Körper mobilisiert seine Abwehrkräfte. Als Folge davon kann mehr Fibrinogen freigesetzt und das Blut ebenfalls zähflüssiger werden. Diese Prozesse fördern aber auch eine raschere Verkalkung der Arterien. Reißt so eine arteriosklerotische Stelle, sind die dabei entstehenden Thromben (Blutgerinnsel) umso größer, je gerinnungsfähiger das Blut ist. „Wir haben in verschiedenen Studien herausgefunden, dass die Gefahr eines Herzinfarkts dadurch erhöht ist“, sagt Peters. Faktoren wie Übergewicht und Tabakkonsum tragen zusätz-

lich zu einem größeren Infarktrisiko bei. „Höhere Konzentrationen von Entzündungsproteinen haben wir aber auch im Blut von bisher gesunden Probanden gefunden“, so Peters. Kommen andere Risikofaktoren hinzu, kann auch für sie die Partikelexposition zum Gesundheitsrisiko werden. „Je mehr wir über Zusammensetzung und Wirkungsweise der Partikel wissen, desto eher können wir die gefährlichen Bestandteile identifizieren und vor ihnen warnen bzw. sie aus Abgasen entfernen“, sagt Peters.

Geraten systemische Entzündungen außer Kontrolle, kann unter anderem die Blutgerinnung gesteigert sein; das Herzinfarktrisiko ist dadurch stark erhöht. Im Tiermodell lassen sich die verantwortlichen Mechanismen genau studieren. Erst wenn diese ver-

standen sind, wollen die Wissenschaftler in Mausstämmen mit genetisch bedingt erhöhter Thrombozytenaktivität mögliche Gen-Umwelt-Interaktionen untersuchen. Stellt sich heraus, dass diese Mäuse nach einer Exposition mit ultrafeinen Partikeln vermehrt zum Infarkt neigen, könnte es an den veränderten Genen lie-

gen, dass sie – und im Analogieschluss auch Menschen mit erhöhter Thrombozytenaktivität – empfindlicher auf Luft-Partikel reagieren. Ähnliche Studien führen die Wissenschaftler derzeit mit Ratten, die genetisch bedingt an Bluthochdruck mit Herzvergrößerung leiden und zum Schlaganfall neigen, durch. ■



Partikel können Entzündungsvorgänge im Lungengewebe auslösen, wodurch Botenstoffe freigesetzt werden. Daraufhin nimmt die Blutgerinnungsfähigkeit zu und der Körper mobilisiert seine Abwehrkräfte. Also Folge davon kann mehr Fibrinogen freigesetzt und das Blut ebenfalls zähflüssiger werden. Das Elektronenmikroskop macht Fibrinogenablagerungen in kleinen Gefäßen sichtbar.

Quelle: F. Krombach / Khandoga et al.

GSF und amerikanische Forschergruppe – Gemeinsame Suche nach Herz-Kreislauftrisiken durch Partikel



Gefördert durch die amerikanische Umweltbehörde (EPA) nehmen GSF-Forscher vom Institut für Epidemiologie im Rahmen des Programms EPA STAR (STAR = science to achieve results) den Zusammenhang zwischen Schwebstaub und der Entstehung beziehungsweise Verstärkung verschiedener Krankheiten unter die Lupe. Die multidisziplinäre Studie wird in Kooperation mit dem Rochester Particle Center im Bundesstaat New York durchgeführt. Im Fokus steht die Frage, ob EKG- und Blutparameter bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit von der Partikelkonzentration in der Außenluft beeinflusst werden. Besonders konzentrieren sich die Wissenschaftler dabei auf die kleinsten, die ultrafeinen Teilchen.

In den Wintern 2000/2001 und 2001/2002 wurden in Erfurt männliche Nichtraucher im Abstand von jeweils zwei Wochen zu zwölf Untersuchungen einbestellt. 58 Probanden waren Patienten mit koronarer Herzkrankheit, 39 Teilnehmer litten an chronischen Lungenerkrankungen (COPD = chronic obstructive pulmonary disease). Bei jeder

Untersuchung wurden Entzündungs- und Gerinnungsmarker im Blut sowie EKG-Parameter zur Herzratenvariabilität (HRV), Repolarisierung und Arrhythmie aufgezeichnet. Bei den COPD-Patienten wurde außerdem die Lungenfunktion gemessen. Zusätzlich notierten die Probanden täglich Krankheitssymptome während des gesamten Studienzeitraums.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass durch feine und ultrafeine Partikel in der Luft verschiedene Mechanismen in Gang gesetzt werden, die besonders bei empfindlichen Personen unerwünschte Effekte sowohl im Herzen als auch in der Lunge hervorrufen können: Je höher die Partikelkonzentration in der Luft, desto

mehr Entzündungsmarker werden im Blut gefunden. Zwar lässt sich eine solche Abhängigkeit bei den Gerinnungsmarkern nicht eindeutig beobachten, hinsichtlich der Herzratenvariabilität aber ist der Zusammenhang wieder klar: Sowohl im Kurzzeit- als auch im 24-Stunden-EKG schlagen die Herzen umso gleichmäßiger, d.h. mit weniger variabler Frequenz, je höher die Partikelkonzentration der Luft ist. Als Folge kann das Herz nicht mehr angemessen auf Stress oder Belastung reagieren. Die Forscher entdeckten außerdem anhand des EKGs, dass die Erregungswelle nicht mehr gleichmäßig über den Muskel läuft und in den Herzkammern und -vorhöfen gehäuft Rhythmusstörungen auftreten.

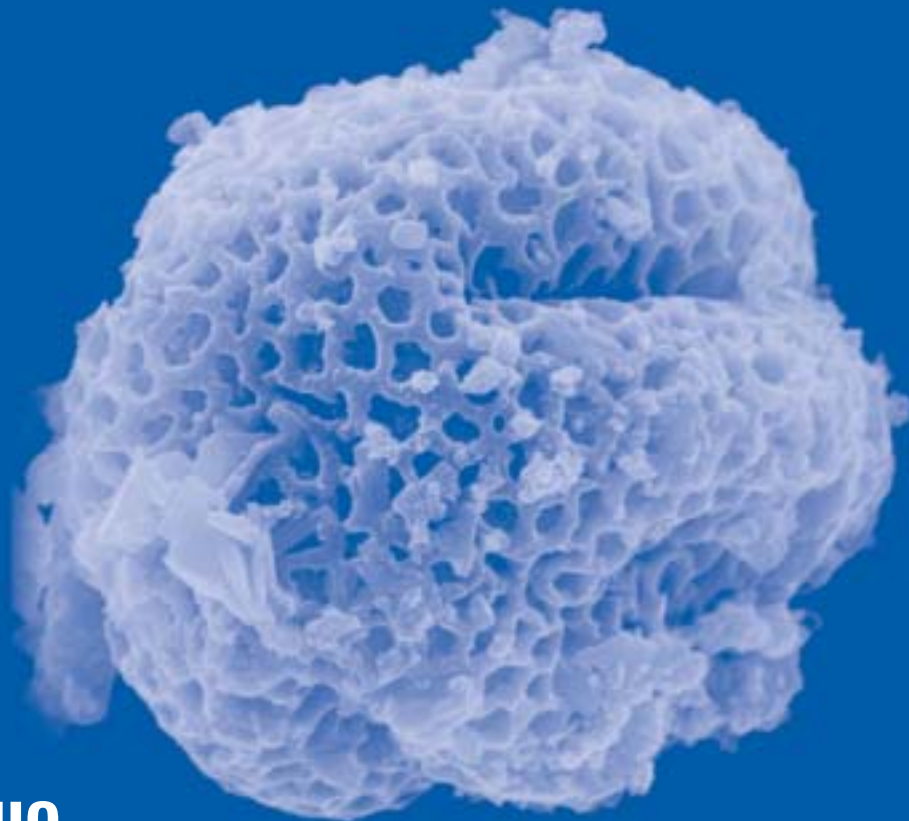


Begutachtung der vom Health Effects Institute geförderten epidemiologischen Studie in Erfurt im Jahr 2000. Im Bild: Frank E. Speizer, Boston (links), Jonathan Samet, Baltimore (rechts), H.-Erich Wichmann, GSF

Quelle: GSF-EPI

Feine und ultrafeine Partikel stehen im Verdacht, Allergenen den Weg in den Körper zu bahnen, sie früher aus dem Inneren von Pollen freisetzen sowie selbstständig das Immunsystem zu aktivieren. Im Bild: Eschenpollen mit daran haftenden Partikeln

Quelle: H. Behrendt



Gefährliches Duo

Partikel und Allergene bringen das Immunsystem durcheinander

Bei einer Allergie spielt das Immunsystem verrückt: Statt wie vorgesehen Krankheitserreger in die Flucht zu schlagen, versetzt es den Körper bei Kontakt mit an sich harmlosen Substanzen wie Eiweißstoffen aus Pollen, Nahrungsmittelbestandteilen und Tierhaaren in Alarmbereitschaft. Feine und ultrafeine Partikel aus der Luft unterstützen diesen Prozess, indem sie Allergenen den Weg in den Körper erleichtern, sie früher aus dem Inneren von Pollen freisetzen und auch selbstständig das Immunsystem aktivieren. Gemeinsam mit der Klinischen Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und -allergologie untersuchen Epidemiologen und Toxikologen der GSF, über welche Mechanismen Partikel allergische Reaktionen fördern.

Qüälender Juckreiz, verquollene Augen oder permanentes Niesen: Jeder kennt heute Menschen mit allergischen Symptomen oder ist gar selbst betroffen. Dass diese Leiden auch mit Luftschadstoffen zusammenhängen könnten, vermutet man erst seit kurzem. „Allergien gehören heute zu den häufigsten chronischen Gesundheitsstörungen“, so Hei-

drun Behrendt, Leiterin der Klinischen Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und Allergologie (KKG UDA) der GSF. „Seit epidemiologische Studien gezeigt haben, dass sie in den letzten Jahrzehnten weltweit dramatisch angestiegen sind, suchen wir verstärkt nach Faktoren, die diese Reaktionen fördern.“

Veränderungen im Erbgut kön-

nen zwar möglicherweise erklären, warum in einzelnen Regionen oder Ländern Allergien gehäuft auftreten. Verantwortlich für den allgemein ansteigenden Trend sind sie aber nicht, denn größere Änderungen im menschlichen Genpool dauern länger. Im Vergleich dazu können sich Umwelt und Lebensumstände rascher wandeln. Da parallel mit der

Zunahme von Allergien auch mehr fossile Brennstoffe in Industrie und Kraftfahrzeugen verbrannt werden, nehmen die Forscher heute auch die dabei entstehenden Feinstäube ins Visier. Die etwa im Dieselruß enthaltenen Partikel können bis tief in die Lunge eingeatmet werden und auch hier das Immunsystem beeinflussen. Erst moderne Methoden der Molekulargenetik haben es ermöglicht, den Einfluss Luft getragener Teilchen auf das Erbgut zu untersuchen. „Wir müssen die Mechanismen besser verstehen, über welche die Umweltfaktoren mit den Genen interagieren, um sinnvolle Präventionskonzepte entwickeln zu können“, sagt Behrendt. Ihre Arbeitsgruppe will herausfinden, wie Kohlenstoffpartikel aus Dieselruß oder Tabakrauch und daran gebundene organische Substanzen, die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), die Allergieentstehung fördern, auslösen und sie aufrechterhalten.

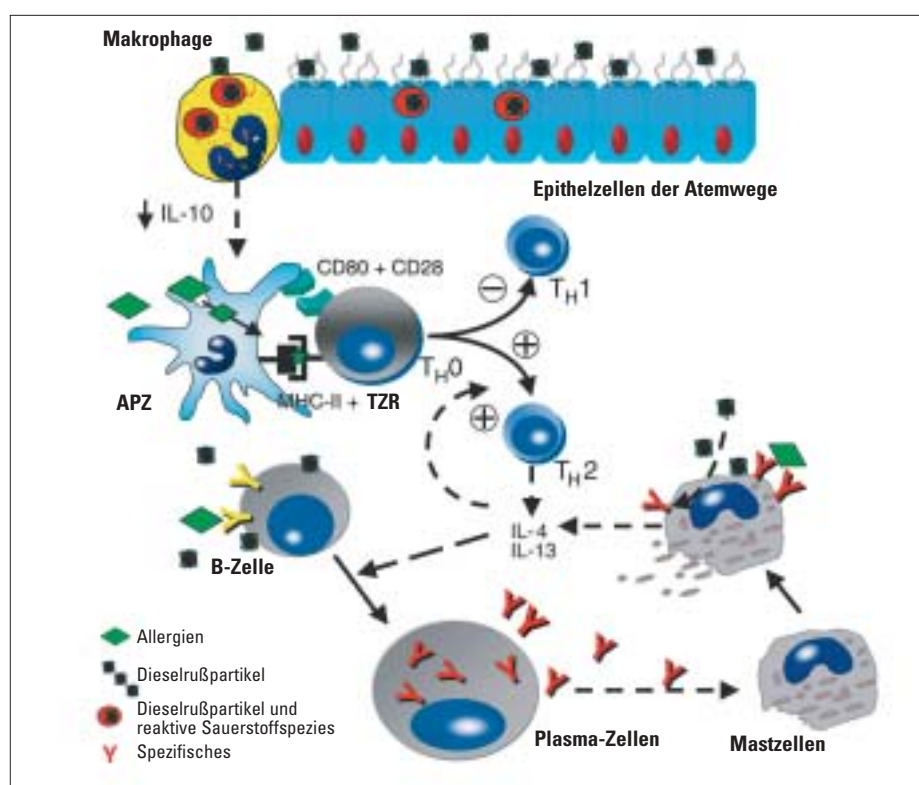
Allergen und Partikel - auch einzeln wirksam

Damit eine Allergie entsteht, muss eine Person mehrfach mit dem verantwortlichen Allergen Kontakt haben. An der Schnitt-

stelle zwischen Organismus und Umwelt, dem Epithel von Haut und Schleimhaut, sitzen hoch spezialisierte dendritische Zellen, die Allergene erkennen, aufnehmen und sie verdauen. Während die Zellen diese verarbeiten, wandern

sie zum regionalen Lymphgewebe und erfahren dabei einen funktionellen Wandel. Sie präsentieren die Allergene als Antigene auf ihrer Zelloberfläche und induzieren dadurch allergenspezifische Immunantworten. Es werden T_H2 -Helferzellen (T-Lymphozyten) aktiviert, die für allergische Entzündungen charakteristisch sind. „Auch Umweltpartikel können das Gleichgewicht des Epithels stören: Sie aktivieren entzündungsfördernde Zytokine und mobilisieren dadurch indirekt die dendritischen Zellen“, erläutert Behrendt.

In Studien am Tier und in humanen Zellkulturen haben Mitarbeiter der Klinischen Kooperationsgruppe gezeigt, dass die feinen und ultrafeinen Teilchen gleichzeitig die Produktion des Antikörpers IgE steigern. Damit unterscheiden sich die Partikel von Adjuvantien wie Stickstoffdioxid und Schwefel-



Über die Erzeugung von oxidativem Stress wirken Dieselrußpartikel direkt auf Makrophagen und Epithelzellen der Atemwege und steuern so die Immunantwort. Sie nehmen aber auch indirekt Einfluss auf die Entwicklung von Zellen des Immunsystems wie den B-Zellen oder Mastzellen, den Mediatorzellen der allgemeinen Sofortreaktion. (TZR: T-Zell-Rezeptor, MHC: Major Histocompatibility Complex, APZ: Antigen-präsentierende Zellen; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukine) Quelle: A.Saxon, D. Diaz-Sanchez (modif. nach Nature Immunology 6/2005)



Der schematische Schnitt durch die Bronchialschleimhaut zeigt, auf welcher komplexen Weise sich das Entzündungsgeschehen beim Asthma abspielt.

Quelle: Dt. Gesellschaft f. Allergologie u. Immunologie e.V.

feldioxid, die nur gemeinsam mit den Allergenen, die sie in den Körper hineintransportieren, das Immunsystem stimulieren können.

Neben den Auswirkungen auf zellulärer Ebene können auch vermehrt Symptome allergischer Atemwegserkrankungen auftreten: Hyperreaktivität der Atemwege, ein charakteristisches Zeichen von Asthma, sowie entzündliche Reaktionen sind die Folgen der Partikel-Exposition.

Letztere entstehen zum Beispiel, wenn Partikel entzündungsfördernde Botenstoffe freisetzen und reaktive Sauerstoffspezies gebildet werden.

„Diese Substanzen schädigen die Schleimhäute der Atemwege, so dass Allergene leichter die Membran durchdringen und Immunzellen aktivieren können“, erklärt Behrendt. Daraufhin werden erneut reaktive Sauerstoffspezies und Gewebe zersetzende Proteine mobilisiert, so dass es letztlich zu einer chronischen Entzündung kommt.

Partikelkern und -oberfläche im Zusammenspiel

Für die verschiedenen Mechanismen sind vermutlich sowohl der Partikelkern aus Kohlenstoff als auch die daran gebundenen anorganischen und organischen Substanzen verantwortlich. Gereinigte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitroaromaten und andere Verbindungen aus unvollständigen Verbrennungsprozessen können unabhängig vom Kohlenstoffkern die allergenspezifischen Antikörper erhöhen und die Histaminfreisetzung steigern.

Darüber hinaus fördert aber auch der Partikelkern an sich Entzündungen. Möglicherweise werden das Ausmaß der Entzündung vom Kern und die Richtung der Immunantwort von den adsorbierten Substanzen bestimmt.

Starke Reaktion auf „verstaubte“ Allergene

Noch deutlicher fällt die Reaktion aus, wenn die Teilchen aus der Luft zusammen mit einem Allergen ein-

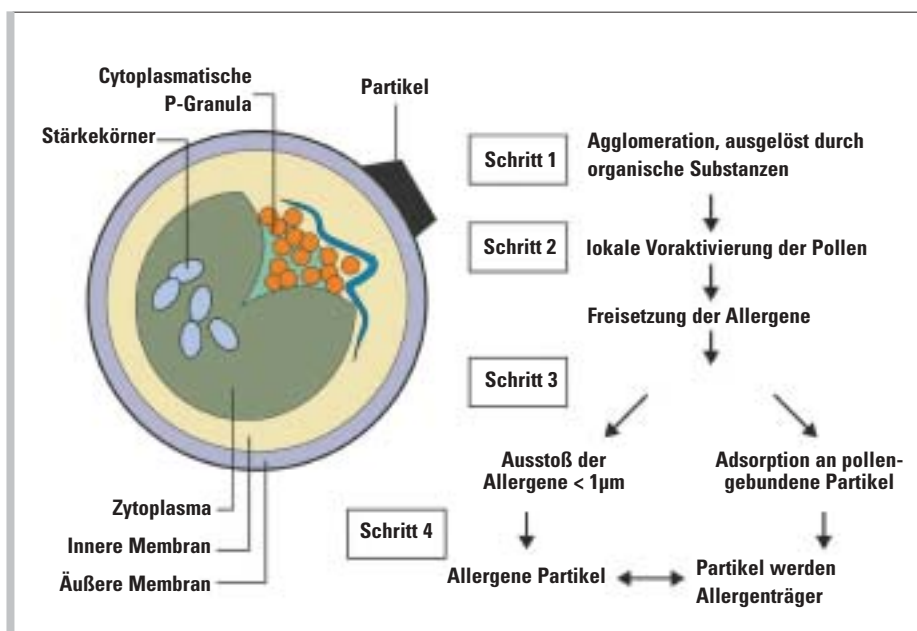
geatmet werden: In Kombination können sie genetisch vorbelastete Personen gegen neue Allergene sensibilisieren. Ohne Rußpartikel hätte der Körper seinen Entzündungsstatus nicht gesteigert. Auch in bereits sensibilisierten Probanden verstärken sich Partikel und Allergen: Hier produziert das Immunsystem die über 16-fache Menge des allergenspezifischen IgE-Antikörpers.

Dieser synergetische Effekt ist vermutlich mit dafür verantwortlich, dass allergische Reaktionen in den letzten Jahren zugenommen haben. „Da im städtischen Raum Allergen tragende Pollen oft mit Partikeln belastet sind, können hier Allergene leichter mit den Zellen des Immunsystems interagieren“, so Behrendt. „Das ist eine Erklärung unter vielen, warum Menschen in Großstädten schwerer an Überempfindlichkeitsreaktionen leiden als auf dem Land.“

Haften die Allergene nicht direkt am Partikel, macht es einen Unterschied, ob die Teilchen vor dem Allergen oder erst nach seiner Exposition inhaliert werden. Im Versuch reagierten Mäuse, die erst Schwebstaub einatmeten und sich dann mit der Allergie auslösenden Substanz auseinandersetzen mussten, sehr viel stärker als diejenigen, die keinen Teilchen ausgesetzt waren. Andersherum trat die allergische Reaktion verzögert auf. „Die verantwortlichen Mechanismen untersuchen wir derzeit zusammen mit dem GSF-Institut für Inhalationsbiologie“, erklärt Behrendt.

Individuelle Unterschiede

Die Häufigkeit von Asthma, Heuschnupfen und Allergien variiert nicht nur zwischen Land und Stadt: In der „Europäischen Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen“ (ECRHS) fanden GSF-Epidemiologen bei-



Entstehungsmechanismus von allergenhaltigen Aerosolpartikeln durch die Wechselwirkung von Pollen mit Partikeln (links: schematischer Querschnitt durch eine Pollenmitte mit eingelagerter Partikel; rechts: Schritte der Entstehung von allergischen Aerosolpartikeln)

Quelle: H. Behrendt / W. M. Becker (modif. nach Current Opinion Immunology 2001, Vol 13 Nr. 6)



Pollenansammlung vor Ort zur Zeit des Birkenpollenfluges
Quelle: H. Behrendt

spielsweise einen deutlichen Unterschied in den Häufigkeiten von Atemwegserkrankungen zwischen den Menschen in den neuen Bundesländern und jenen in den alten. Dafür gibt es mehrere mögliche Ursachen: Offensichtlich machen so genannte westliche Faktoren die Menschen anfälliger für diese Erkrankungen. Grobstaub aus den ehemaligen Braunkohlekraftwerken belastete die Luft in den neuen Bundesländern vor 1989 in sehr viel höheren Konzentrationen als in Westdeutschland. „Möglicherweise haben vor der Wende in Ostdeutschland grobe Partikel die gefährlichen lungengängigen fei-



Wohnsiedlung in Hettstedt-Altendorf, die an eine schwermetallhaltige Abraumhalde grenzt. Kupfer- und Zinkstäube werden von der ungenügend abgedeckten Halde aufgewirbelt und gelangen mit der Atemluft bis tief in die Lunge. Die Kinder in Hettstedt leiden auch heute noch vermehrt an Allergien, obwohl es mittlerweile fast keine Industrie mehr gibt.
Quelle: J. Heinrich

nen und ultrafeinen Teilchen weggeschnappt“ erläutert GSF-Epidemiologie Joachim Heinrich. Es kann aber auch sein, dass der Ost-West-Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Asthma und Allergien nur wenig mit der verschiedenen starken Umweltbelastung zu tun hat. Vielmehr könnten Differenzen der individuellen Immunitätslage und eines unterschiedlichen Reifegrades des Immunsys-



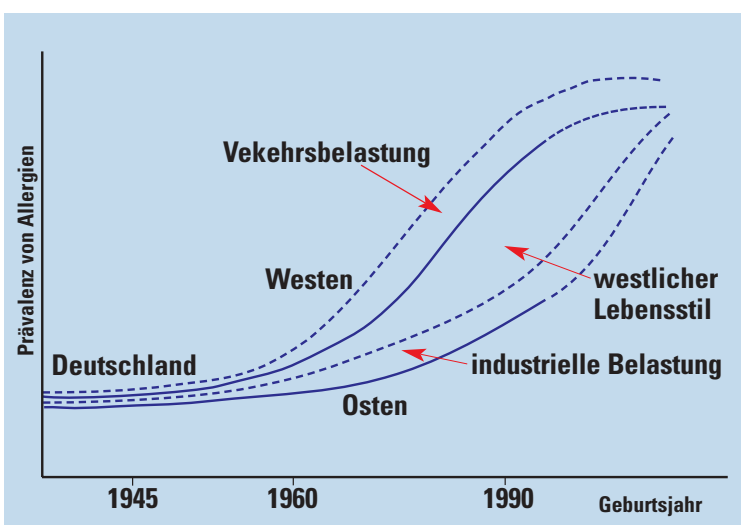
Heidrun Behrendt, Leiterin der Klinischen Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und Allergologie (UDA) der GSF

Quelle: M. van den Heuvel

tems oder eine Kombination aus unterschiedlicher Umweltbelastung und diesen so genannten „host factors“ Menschen in dem einen Teil sensibler auf Luftschadstoffe reagieren lassen als in dem anderen.

Ost-West-Unterschiede

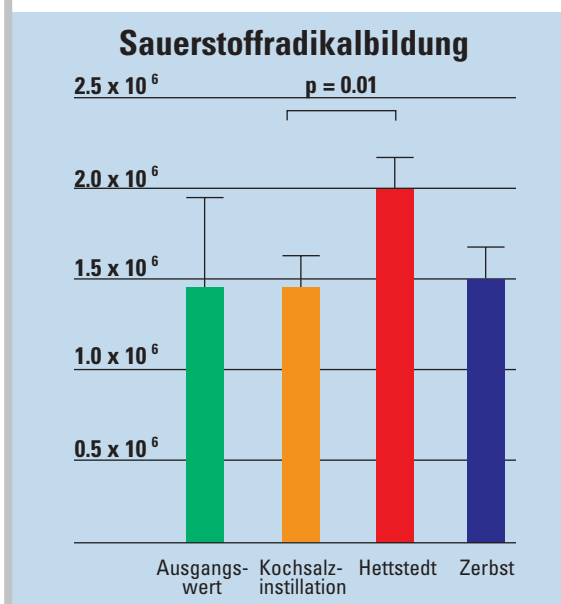
Aber auch innerhalb der neuen Bundesländer gibt es gravierende Unterschiede: In der stark mit Schwermetallen belasteten Region Hettstedt leiden Kinder häufi-



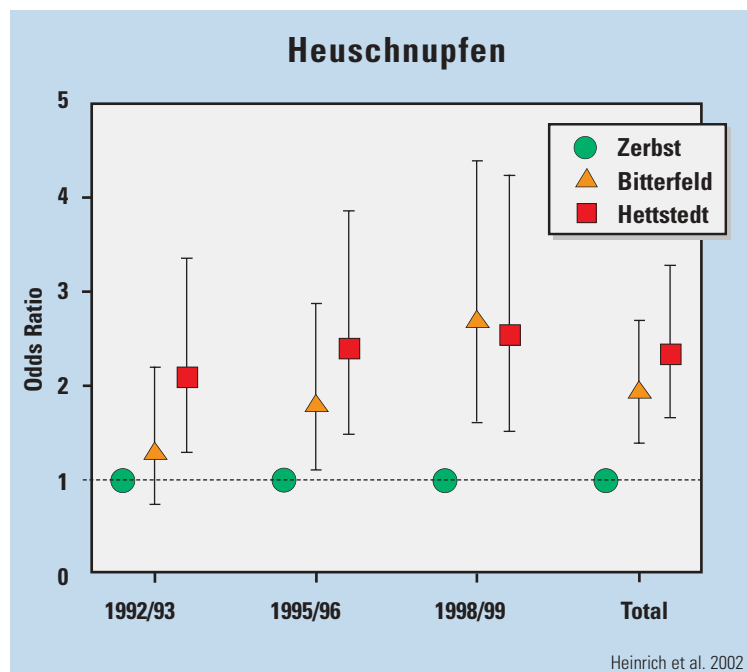
Arbeitshypothese zum Ost- West- Unterschiede bei Allergien in Deutschland: Offensichtlich spielt der sogenannte „westliche Lebensstil“ eine Rolle bei der Zunahme von Allergien in Ostdeutschland seit der Wende
Quelle: GSF-EPI

Verabreichung von Staubpartikeln aus Hettstedt (schwermetallbelasteter Industriestandort) in den linken und aus Zerbst (unbelasteter Standort) in den rechten Lungenflügel von gesunden freiwilligen Probanden. 24 Stunden danach zeigte sich in der bronchoalveolären Lavage des linken Lungenareals eine erhöhte Bildung von Sauerstoffradikalen. Dies gilt als Marker für entzündliche Reaktionen. (p= Irrtumswahrscheinlichkeit)

Quelle: Schaumann, F. et al. 2004



ger an Allergien als im weniger umweltverschmutzten Zerbst. Das fanden die Epidemiologen in einer vom Umweltbundesamt geförderten Studie heraus. Dass Kinder in Hettstedt noch heute mehr an Allergien leiden, obwohl es dort seit zehn Jahren fast keine Industrie mehr gibt, zeigt, wie langfristig Schwermetalle im Umwelt-



Allergische Symptome wie Heuschnupfen treten in Hettstedt, einem Industriestandort in Ostdeutschland häufiger auf als im unbelasteten Kontrollgebiet Zerbst. Dieser Unterschied war über einen 6-Jahres-Zeitraum stabil geblieben, wie die so genannte Bitterfeldstudie der GSF ergeben hat.

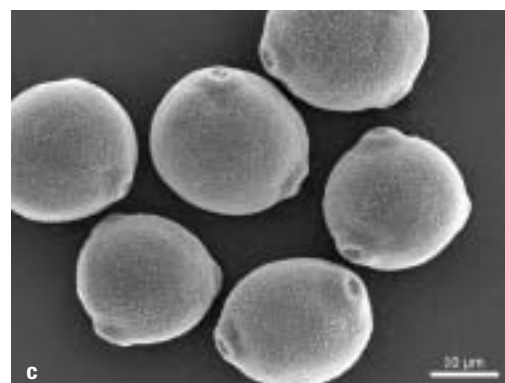
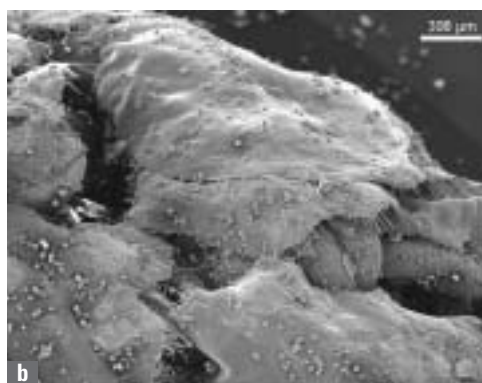
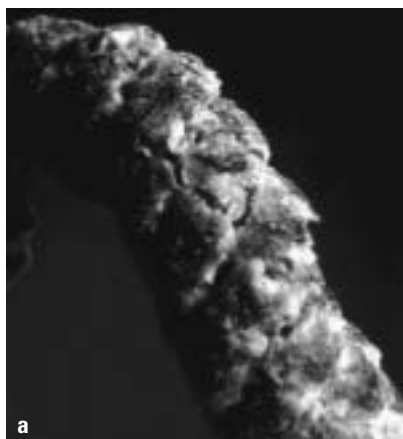
Quelle: J. Heinrich

aerosol bleiben und so die Gesundheit beeinflussen können. Kupfer- und Zinkstäube werden von Dächern und Böden oder von ungenügend abgedecktem schwermetallhaltigen Haldenmaterial aufgewirbelt und gelangen mit der Atemluft bis tief in die Lunge.

Bestätigung im Labor

Zusammen mit der amerikanischen Umweltbehörde (Environmental Protection Agency, EPA) wollten die GSF-Wissenschaftler im Tierversuch überprüfen, ob tat-

sächlich der Feinstaub aus Hettstedt für die Unterschiede in der Allergiehäufigkeit zwischen den Studienregionen verantwortlich ist. Sie verabreichten Mäusen, die zuvor teilweise allergisch sensibilisiert worden waren, eine bestimmte Menge des in Hettstedt gesammelten Schwermetall belasteten Staubs in die Lunge. Die Reaktion war deutlich: Mit dem Staub war der Entzündungsstatus in jenen Tieren, die zuvor sensibilisiert worden waren, deutlich erhöht. Die Tiere reagierten



Birkenkätzchen in freier Natur (a), Kätzchen (b) und Pollen der Birke (c) unter dem Rasterelektronenmikroskop

Quelle: J. Weichenmeier, KKG UDA



Joachim Heinrich, Umweltepidemiologe am GSF-Institut für Epidemiologie

Quelle: M. van den Heuvel

zudem mit sehr viel stärkeren Symptomen als die Kontrolltiere, die mit Partikeln aus dem weniger belasteten Zerbst exponiert wurden. Bei Mäusen, die vor der Staubexposition nicht sensibilisiert worden waren, fanden die Forscher zwar mehr antigenspezifisches Immunglobulin E, aber keine verstärkten allergischen Symptome nach Exposition mit den Stäuben.

„Nachdem diese toxikologischen Versuche unsere epidemiologischen Beobachtungen größtenteils bestätigt hatten, wollten wir die Ergebnisse auch am Menschen überprüfen“, so Heinrich. In Kooperation mit Wissenschaftlern vom Fraunhoferinstitut für Toxikologie und Umweltmedizin in Hannover und dem Institut für Umweltmedizinische Forschung in Düsseldorf wurde freiwilligen Probanden eine bestimmte Menge des Schwermetall belasteten Staubs aus Hettstedt in den linken Lungenflügel, und die gleiche Menge nicht belasteten Staubs aus Zerbst als Kontrolle in den rechten instilliert. Die Wissenschaftler wählten Konzentrationen, wie sie an einem stark belasteten Wintertag eingeatmet wer-

den können. Nach einem Tag wurden mittels bronchoalveolärer Lavage Lungenzellen gewonnen. Die Forscher sahen die Resultate der ersten beiden Studien bestätigt: Zwar war in beiden Lungenflügeln die Anzahl der Leukozyten erhöht. Monozyten und oxidierte Radikale, Kennzeichen entzündlicher Reaktionen, waren jedoch nur im linken Flügel vermehrt eingewandert oder produziert worden, der mit Schwermetall belasteter Partikelmasse aus Hettstedt exponiert worden war. „Wir kön-

nen zwar nicht mit Sicherheit sagen, dass die Schwermetall belasteten Partikel Allergien auslösen. Dass durch sie bei bestehender Sensibilisierung allergische Symptome verstärkt werden und das Immunsystem mit Entzündungen reagiert, haben wir aber gezeigt“, resümiert Heinrich.

Dicke Luft in Innenräumen

Luftgetragene Partikel belasten den Menschen aber nicht nur auf der Straße, sondern auch in den eigenen vier Wänden. Hier ist es vor allem der Tabakrauch, dem Kinder und Erwachsene ausgesetzt sind.

Seit langem ist bekannt, dass er Atem-, Herz-Kreislaufbeschwerden sowie Lungenkrebs verursachen kann und zwar nicht nur bei Rauchern, sondern auch durch Passivrauchen. Dass die im Rauch enthaltenen Partikel auch atopische Ekzeme fördern, konnten kürzlich Wissenschaftler der Klinischen Kooperationsgruppe nachweisen. Genetisch disponierte Kinder tragen durch Passivrauchen zudem ein erhöhtes Risiko, auf Hausstaubmilben, Lebensmittel- und Katzenallergene zu reagieren. ■



Im Zigarettenrauch enthaltene Partikel fördern die Ausbildung atopischer Ekzeme bei Kindern und Erwachsenen. Dieser Nachweis gelang kürzlich Wissenschaftlern der Klinischen Kooperationsgruppe „Umweltdermatologie und Allergologie“ der GSF.

Quelle: GSF



Gene im Visier der Partikelforscher

Die persönliche Last

Durch kleine Unterschiede im Erbgut reagieren manche Menschen sehr viel empfindlicher auf Partikel des Umweltaerosols als der Rest der Bevölkerung. Um dieses Phänomen besser zu verstehen, nehmen Wissenschaftler verschiedener GSF-Institute und Kooperationsgruppen die Gene unter die Lupe: Sie wollen veränderte Erbanlagen identifizieren, um so den Ursachen individueller Anfälligkeit auf die Spur zu kommen.

Obwohl alle Menschen Umwelt-aerosolen ausgesetzt sind, sind die beobachteten relativen Risiken vergleichsweise klein. Dies wird zum Teil so interpretiert, dass keine relevante Gefahr in den Luft getragenen Teilchen für den Einzelnen zu sehen ist.

Dabei wird allerdings übersehen, dass möglicherweise eine kleine Bevölkerungsgruppe sehr stark

reagiert. In Studien des GSF-Instituts für Epidemiologie beobachtet man immer wieder, dass einige wenige Menschen sehr viel anfälliger, susceptibler, für Luftschadstoffe sind als der große Rest der Gruppe.

„Wir konnten die betroffenen Personen bisher noch nicht charakterisieren, daher geht ihr erheblich größeres Risiko, durch Partikel zu

erkranken, im Gesamtergebnis unter“, erklärt Annette Peters vom GSF-Institut für Epidemiologie. Ihre Arbeitsgruppe versucht deshalb in einer von der EU geförderten Studie Gene zu identifizieren, die diese Personen möglicherweise disponieren. Expositionsstudien werden zwar schon seit einiger Zeit durchgeführt, individuelle Personendaten oder gar

den Genotyp einzelner Probanden hatte man bisher aber nicht berücksichtigt.

Der kleine Unterschied im Erbgut

Aus sechs verschiedenen Städten Europas rekrutierten die Epidemiologen 1200 Herzinfarktüberlebende für die AIRGENE Studie. Bewusst wählten die Forscher Personen aus den skandinavischen Städten Stockholm und Helsinki, in denen die Luftverschmutzung eher gering ist, aus Augsburg, einer Stadt mit mittlerer Partikelkonzentration und als Kontrast Patienten aus den südlichen Städten Barcelona, Rom und Athen, in denen die Luft stärker belastet ist. „Durch die unterschiedlich starke Verschmutzung in den verschiedenen Städten haben wir die Expositionsbreite maximiert“, erklärt Koordinatorin Annette Peters.

In der noch laufenden Studie konzentrieren sich die Forscher derzeit auf entzündliche Reaktio-



In Rahmen der epidemiologischen Studie AIRGENE untersuchen GSF-Wissenschaftler in Augsburg zusammen mit Kollegen aus fünf weiteren europäischen Städten den Einfluss der Gene auf die Wirkung von Luftpartikeln bei Herzinfarkt-Überlebenden.

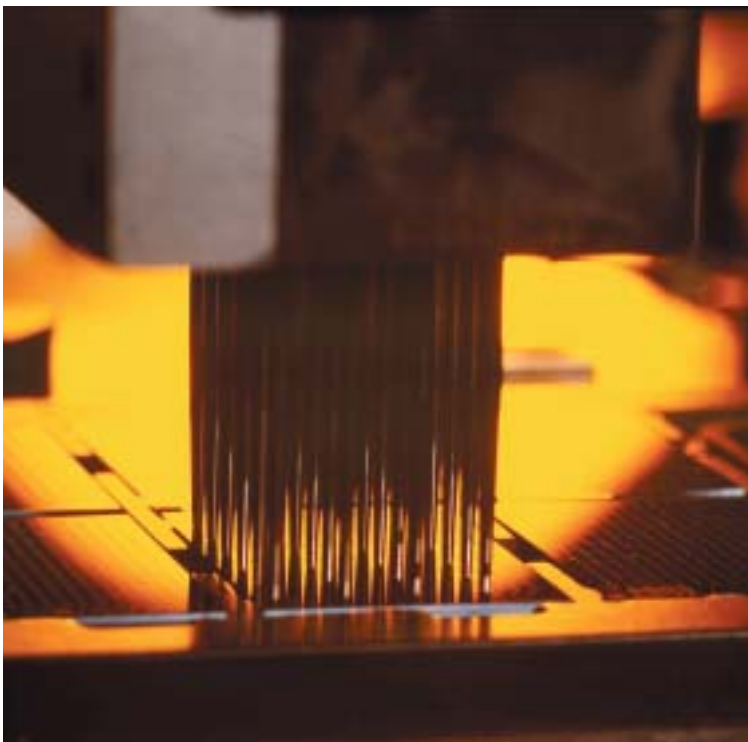
Quelle: GSF-EPI

nen im Blut. Sie untersuchen bei jedem Patienten nur wenige ausgewählte Gene, die vermutlich Entzündungsprozesse regulieren. Zunächst fahnden die Wissenschaftler nach allen bekannten Veränderungen in diesen Genen. Die häufigsten Veränderungen analysieren sie dann genauer. Die Frage, die sie dadurch klären wollen, lautet: Reagieren Herzinfarkt-



Für die epidemiologische Studie AIRGENE wurden schon im ersten Untersuchungsjahr von über 6000 Studienteilnehmern Blutproben genommen.

Quelle: GSF-EPI



Pipettierroboter im Genomanalysezentrum der GSF erlauben einen hohen Probandendurchsatz bei der Suche nach möglichen genetischen Ursachen für individuell unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Partikeln.

Quelle: B. Müller / GSF

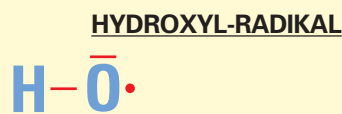
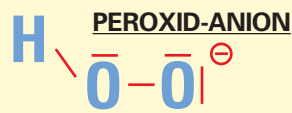
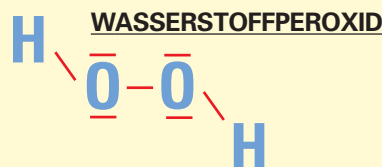
Patienten mit diesen Veränderungen anders auf Luftpartikel als Probanden mit den „normalen“ Genvarianten? „Lösen die Schadstoffe eine Reaktion aus, so können wir erstmals basierend auf der Häufigkeit dieser Veränderungen abschätzen, wie groß die Gruppe ist, die potentiell mit einer systemischen Entzündung reagiert“, so Peters. Endgültige Ergebnisse erwartet die Arbeitsgruppe nach Abschluss der Studie Ende 2005.

Langzeitstudien sollen Sicherheit bringen

Umweltpartikel können den Organismus außer über Entzündungsreaktionen auch durch oxi-

Weniger ist oft mehr: Reaktive Sauerstoffverbindungen bzw. Oxidationsprodukte

Reaktive Sauerstoffverbindungen und reaktive oxidierte Verbindungen sind in niedriger Konzentration unerlässlich: Sie dienen dem Informationsaustausch zwischen den Zellen. Steigt ihre Anzahl jedoch, so schädigen sie zelluläre Makromoleküle und lassen Zellen absterben. Entzündungen, Allergien und Tumoren können die Folge sein. Zu den reaktiven Verbindungen des Sauerstoffs in Zellen und Organen gehören das Superoxid Anion, Hydrogen-Peroxid, und das Hydroxylradikal. Daneben gibt es reaktive Oxidationsprodukte wie organische Peroxide (z.B. durch Lipidperoxidation).



dativen Stress schädigen. „In diesem Fall stehen Entgiftungsenzyme im Fokus“, erläutert Peters. Schon aus der Krebsforschung ist bekannt, dass Personen mit wenigen und langsam wirkenden Entgiftungsenzymen ein höheres Krebsrisiko haben können. Diese Enzyme, die Glutathiontransferasen, entgiften in der Leber, indem sie Oxidationsprodukte abbauen. Partikel aus der Umwelt tragen dazu bei, dass reaktive oxidierte Substanzen entstehen. „Dass bestimmte Menschen diese schlechter entgiften können als andere, kann wieder mit kleinen Unter-

schieden im Erbgut zusammenhängen“, so Peters. Denn Veränderungen in der Abfolge der Bausteine können Glutathiontransferasen inaktivieren oder langsamer als die entsprechenden normalen Proteine machen. Als Folge reichern sich im Blut dieser Menschen Oxidationsprodukte an und können dadurch länger schädigen, allergische Reaktionen sind eine mögliche Folge. Peters dazu: „Man kann nicht einfach vom Genotyp auf den Phänotyp, das tatsächliche Verhalten des Körpers in diesem Fall, schließen. Vielmehr geben Veränderungen in der

Erbanlage Hinweise auf möglicherweise gefährdete Personen. Ob diese dann in der Realität tatsächlich stärker auf Partikel reagieren, muss in großen Studien mit etwa tausend Probanden erforscht werden.“

Auch Wissenschaftler der GSF-Institute für Inhalationsbiologie und für Experimentelle Genetik (IEG) nehmen den Zusammenhang zwischen Genen und allergischen Reaktionen unter die Lupe: Mit den Kollegen der Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und -allergologie (KKG UDA) sowie dem Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM) wollen sie herausfinden, ob inhalierte ultrafeine Partikel die Antwort eines Allergikers auf ein Allergen verstärken.

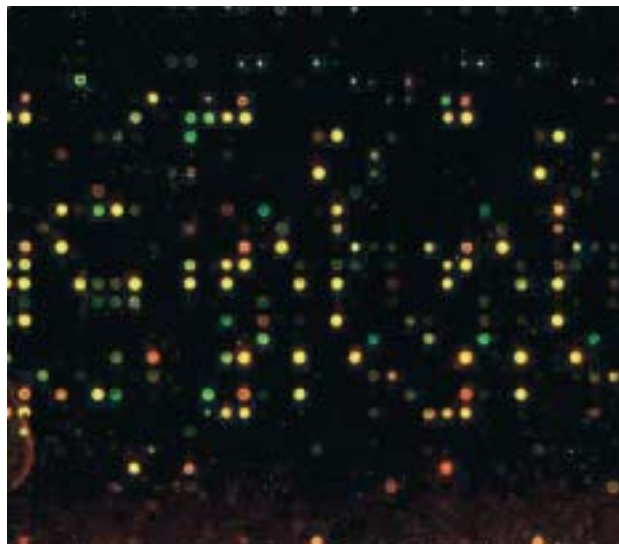
Entscheidend ist die Reihenfolge

Eine gegen einen bestimmten Stoff allergisch reagierende Maus wurde daher erst dem Allergen, dann Partikeln ausgesetzt. Das Resultat löste Verwunderung aus: Die allergische Reaktion trat verzögert auf. „Über die Mechanismen kann man zurzeit nur spekulieren - sie sind Gegenstand unserer gemeinsamen Forschung mit der KKG UDA und dem ZAUM“, so Holger Schulz, kommissarischer Leiter des Instituts für Inhalationsbiologie. Man weiß allerdings, dass Teilchen auch entzündungshemmende Botenstoffe aktivieren. Vielleicht verzögern sie dadurch zunächst die allergische Entzündung.

Ein zweites Mal simulierten die Wissenschaftler einen Ausflug ins Grüne: Ein Allergiker fährt mit dem Auto in die Natur und muss dabei einige Zeit im Stau verbringen. Hier atmet er unweigerlich Partikel aus Abgasen ein. Auf dem Lande angekommen, spaziert er über eine Wiese, Allergene wirken auf seinen Körper ein. Entspre-

Welche Gene sind aktiv daran beteiligt, dass Menschen individuell unterschiedlich auf ultrafeine Partikel reagieren? Diese Frage lässt sich mit den DNA-Chips vom GSF-Institut für Experimentelle Genetik beantworten. Bekannte DNA-Fragmente werden aufgetragen, die an komplementär markierte Fragmente in den Proben binden. Fluoreszenz macht anschließend die aktiven Gene in den Proben sichtbar.

Quelle: B. Müller / GSF





In der Mauslinik der GSF beobachteten GSF-Wissenschaftler jüngst an Mäusen eine verstärkte Reaktion auf Allergene nach Inhalation ultrafeiner Partikel. Zusammen mit dem Institut für Experimentelle Genetik wollen die Toxikologen nun herausfinden, welche Gene in diesem Szenario aktiviert werden.

Quelle: B. Müller / GSF

chend inhalierten im Versuch Mäuse erst ultrafeine Partikel und kamen dann mit dem Allergen in Kontakt. In diesem Fall beobachteten die Forscher eine verstärkte allergische Reaktion der Tiere. Die verantwortlichen Mechanismen sind noch unbekannt. Zusammen mit dem Institut für Experimentelle Genetik wollen die Toxikologen nun herausfinden, welche Gene in den beiden Szenarien aktiviert werden. „Erst mit diesem Wissen können wir pathophysiologische Wege ableiten“, erklärt Schulz. Darauf basierend wollen die Wissenschaftler dann wieder die Wechselwirkung zwischen Erbgut und Umwelt erforschen. Spannend ist etwa, ob Mäuse, bei denen ein an der allergischen Reaktion beteiligtes Gen inaktiviert oder überexprimiert ist, stärker oder schwächer auf Partikel und Allergen reagieren.

Erfolgsrezept „Vernetzte Forschung“

„Unsere Studien sind nur möglich, weil verschiedene Institute und klinische Kooperationsgrup-

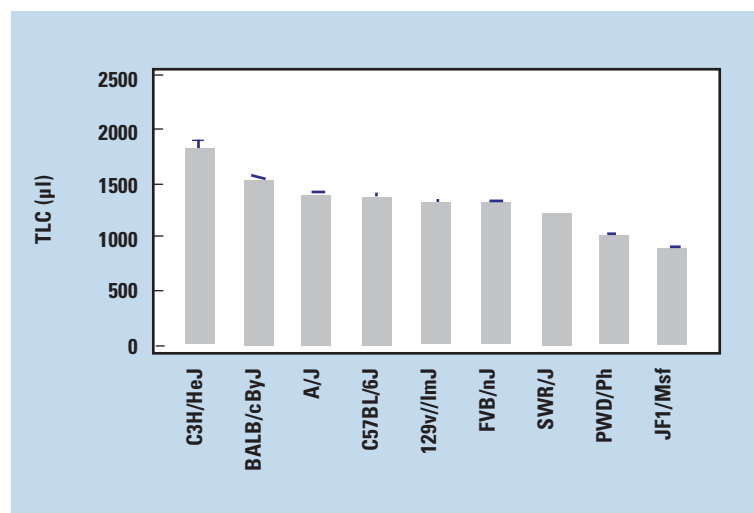
pen so produktiv zusammenarbeiten“, betont Schulz. „Erst die Allergie-Expertise der KKG UDA und des ZAUM sowie das genetische Wissen des Instituts für Experimentelle Genetik (IEG) ermöglichen es uns, zu untersuchen, ob die Erbanlage mancher Menschen dafür verantwortlich ist, dass bei ihnen eine stärkere oder schneller auftretende Allergie im Zusammenhang mit ultrafeinen Partikeln entsteht.“

Zusammen mit Matthias Wjst und Elisabeth Andre vom Institut

für Epidemiologie suchen die Kollegen der Toxikologie nach neuen Wegen, die die Wirkung des Schwebstaubes beeinflussen könnten. Mit Hilfe der Gen-Chips von Johannes Beckers vom IEG können die Wissenschaftler dann feststellen, welche Gene daran vor allem beteiligt sind.

Gene für Lungengröße und mehr

Dass unser Erbgut mitbestimmt, welche Augenfarbe wir haben und wie groß wir sind, ist bekannt. Es



Totale Lungenkapazität (TLC) in verschiedenen Maus-Inzuchtstämmen.

Quelle: C. Reinhard IHB / modifiziert nach AJRCCM



Kleinste Unterschiede im Erbgut lassen manche Menschen sehr viel empfindlicher auf Partikel des Umweltaerosols reagieren als den Rest der Bevölkerung. Mit Hilfe modernster Ausstattung fahnden die Wissenschaftler am Genomanalysezentrum der GSF zeitsparend und effizient nach diesen genetischen Varianten. Quelle: B. Müller / GSF

verwundert daher auch nicht, dass Gene die Information enthalten, bis zu welcher Größe die Lungen verschiedener Menschen wachsen. Forscher vom Institut für Inhalationsbiologie haben im Mausmodell bereits festgestellt, dass die Lungengröße nicht streng proportional zur Körpergröße wächst. Häufig hängt es aber gerade von der Größe des Atemorgans ab, ob jemand Beschwerden hat oder nicht. Asthma und eine chronisch obstruktive Bronchitis etwa treten bei Personen mit einer im Verhältnis zur Körpergröße kleinen Lunge schneller und stärker auf als bei jenen, die mit einem großen Organ gesegnet sind. Entsprechend können Umweltaerosole Menschen mit kleiner Lunge stärker schädigen. Durch so genannte QTL-Analysen (Quantitative Trait Locus Analysis, s. Kasten) konnten in Zusammenarbeit mit Martin Hrabé de Angelis, dem Leiter des Instituts für Experimentelle Genetik und seinem Mitarbeiter Helmut

Fuchs sowie Kollegen am Max Delbrück-Zentrum in Berlin am Mausmodell bereits drei Chromosomen identifiziert werden, auf denen sich jene Gene befinden, die mit einer solchen Lungenfunktion assoziiert sind. Ebenso wie die Größe entscheiden auch andere Lungenparameter, ob Reaktionen durch die Luft getragene Partikel schneller ausgelöst werden können. Funktioniert beispielsweise die mukoziliäre Clearance, die Reinigung der Lunge, nicht effektiv genug, können sich Partikel vermehrt auf der Lungenoberfläche ablagern und Epithelzellen entzünden. „Kennt man die Gene, die für eine ineffiziente Clearance verantwortlich sind, so könnte man Raucher mit dieser Erbanlage vielleicht nachhaltiger vom Tabakkonsum abbringen“, so Holger Schulz.

„Denn diese Menschen reagieren aufgrund ihrer Gene vermutlich viel sensibler auf die kleinen Partikel als die restliche Bevölkerung.“ ■

Auf der Suche nach Kandidatengenen: Quantitative Trait Locus-Analysis (QTL)

Die Quantitative Trait Locus-Analyse (QTL) wird verwendet, um jene Chromosomen oder Chromosomenbereiche zu identifizieren, auf denen sich Kandidatengene befinden. Dazu gibt es so genannte genetische Marker, mit deren Hilfe man nachweisen kann, von welchem Mausstamm ein Chromosomenabschnitt stammt. Individuen verschiedener Stämme werden nun verpaart. Während der väterliche Stamm beispielsweise die Erbanlage für eine große Lunge trägt, kodieren die Gene der Mutter die Information für eine kleine Lunge. Sind beide involvierten Gene gleichwertig, haben ihre Nachkommen eine mittelgroße Lunge. Wäre die große Lunge dominant, würde sich diese häufiger vererben.

Da es aber immer einen gewissen Austausch zwischen mütterlichen und väterlichen Chromosom gibt, vermischen sich die Erbanlagen. Es werden also in unserem Fall die Gene, die die Information der Lungengröße enthalten und mit ihnen die nahe lokalisierten Marker zwischen väterlichem und mütterlichem Chromosom ausgetauscht. Als Folge haben die Individuen der zweiten Generation verschiedene Lungengrößen: Einige Tiere haben kleine, andere große Lungen. Hinzu kommen verschiedene mittelgroße Ausprägungen.

Vergleicht man nun die Lokalisation der stammspezifischen Marker mit den Lungengrößen, findet man immer Marker, die mit kleinen Lungen assoziiert sind und solche, die nur in großen Lungen vorkommen. So hat man Chromosomen und auch bestimmte Abschnitte auf ihnen, die die Lungengröße vererben, identifiziert.



Gezielte Inhalation
wird sich langfristig nicht auf die Behandlung von Lungenerkrankungen beschränken. Auch viele andere Medikamente, wie etwa Insulin, könnten zukünftig auf dem Inhalationswege einfacher und angenehmer verabreicht werden.

Quelle: B. Müller / GSF

Aerosole in Diagnostik und Therapie

Kleine Helfer

Wenn Aerosolpartikel bis tief in die Lunge vordringen, können sie dort nicht nur schaden, sondern auch helfen. Das machen sich Wissenschaftler am Forschungsstandort Gauting zu Nutze: Sie versuchen in Labor und Klinik Medikamente in Form kleiner, Luft getragener Teilchen in den Atemtrakt zu bringen. Da auch die Technik den Therapieerfolg bestimmt, entwickelten sie ein automatisches Inhalationssystem. Mit dessen Hilfe können Patienten die Medikamentenpartikel kontrolliert einatmen, eine bessere therapeutische Wirkung wird erzielt. Zudem entwickelten GSF-Wissenschaftler neue Technologien, mit denen sie Schäden in der Lungenperipherie untersuchen können.

Eingeatmete Aerosolpartikel können auch heilen: Gezielte Inhalation bestimmter Wirkstoffe ist eine Jahrtausende alte Tradition. Das erste, für therapeutische Zwecke eingesetzte Aerosol war die Meeresbrandung, denn die

salzhaltige Luft löst in den Bronchien festsitzenden Schleim. In späteren Zeiten rauchten oder inhalierten die Menschen bestimmte Kräuter, etwa die Blätter vom Stechapfel, um die Bronchien zu erweitern. In der neueren Medizin

kamen Dampfbäder und Druckluft getriebene Düsenvernebler mit gelösten Wirkstoffen in Mode, die jedoch in ihrer Handhabung unpraktisch waren. Mit Hilfe von Dosieraerosolen, die mit Treibgas aus einem kleinen Spraykanister

erzeugt werden, erreichen neuerdings 20 bis 30 Prozent des eingesetzten Wirkstoffs die kleinen Atemwege und den Gasaustauschbereich. Da Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) klimawirksame Treibgase sind, wurden sie nach dem Anwendungsverbot in den 90er Jahren durch chlorfreie Fluorkohlenwasserstoffe abgelöst. Ein Nachteil blieb: Der Sprühstoß der Dosieraerosole ist so stark, dass zu viele Partikel an der Rachenwand hängen bleiben, statt bis tief in die Lunge vorzudringen.

Präzise Dosierung bestimmt den Erfolg

Dieses Problems nahm sich die Klinische Kooperationsgruppe (KKG) „Entzündliche Lungenerkrankungen“ vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie an: Die Wissenschaftler fragten sich, unter welchen Bedingungen medizi-

und der Atemfluss des Patienten, aber auch der gleichmäßige, kontrollierte Aerosolstrom aus dem Inhalationsgerät und die Morphometrie der Atemwege und Alveolen sind Faktoren, die den Behandlungserfolg bestimmen“. Die 1998 gegründete Firma ist auf dem Gelände der Asklepios-Fachkliniken in Gauting bei München angesiedelt und arbeitet eng vernetzt mit der KKG „Entzündliche Lungenerkrankungen“ zusammen.

Ob der Wirkstoff nicht schon im Rachenraum abgefangen wird, entscheiden vor allem Teilchengröße und Atemmuster. Im Idealfall sollten die Partikel bei Erwachsenen einen Durchmesser von zwei bis fünf Mikrometern haben und bei Kindern 1,5 bis vier Mikrometer groß sein, damit sie bei einer spontanen Atmung bis tief in die Lunge gelangen. „Genauso wichtig ist aber auch, wie schnell und wie tief ein Mensch einat-

Atmet ein Proband schnell, lagern sich mehr Teilchen im Mund- und Rachenraum ab, bei einer flachen Atmung gelangt das Aerosol nur in den anatomischen Totraum, also in die Mundhöhle und maximal in den oberen Bronchialbereich statt in die kleinen Atemwege und in die Lungenperipherie. Um eine große Menge Aerosol in die Lunge zu bringen, sind also langsame und tiefe Atemzüge notwendig. Für kleinere Teilchen zwischen einem und drei Mikrometern kann eine Atempause nach der Inhalation ihre Deposition noch etwas erhöhen.

AKITA® steuert optimales Atemmuster

„Die richtige Atemtechnik kann man zwar erklären, die Praxis hat jedoch gezeigt, dass Patienten sie auch rasch wieder verlernen“, sagt Gerhard Scheuch, ehemaliger Mitarbeiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie und Gründer der Firma Inamed. „Den Patienten fehlt die tägliche Rückmeldung, ob sie gerade gut oder schlecht inhaliert haben.“ Die Folgen falschen Atmens sind aber geringere Mengen Wirkstoff in der Lunge, eine unnötig verlängerte Therapiezeit und höhere Arzneimittelkosten. Um die Compliance, das Maß also, mit dem therapeutische Anweisungen befolgt werden, zu verbessern und zu vereinfachen, wurde das Inhalationssystem AKITA® entwickelt. Das Besondere: Mit Hilfe einer Smart Card wird das Inhalationsgerät exakt auf eine spezielle medikamentöse Therapie eingestellt. Neben den Patientendaten wird auf dieser Speicherkarte das für den Patienten individuell berechnete optimale Inhalationsmuster, also Inhalationstiefe, -geschwindigkeit u.a. gespeichert. Das Gerät lässt nur das jeweils optimale Atemmanöver zu. Beginnt der

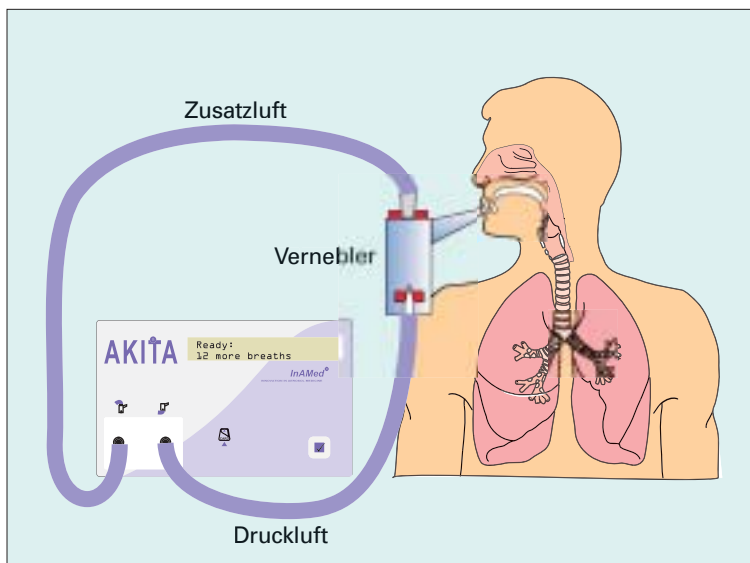
Schnell oder langsam, flach oder tief - schon allein der Atemmodus entscheidet darüber, ob nur zwei Prozent oder die zehn- bis 20-fachen Mengen der Wirkstoffmengen eines inhalierten Aerosolsprays in der Lunge ankommen. Wichtig ist aber auch der genaue Zeitpunkt während eines Atemzuges, zu dem der Wirkstoff verabreicht wird.



Quelle: B. Müller / GSF

nisch wirksame Aerosole präzise dosiert werden können. „Damit Aerosolteilchen in ausreichendem Maß in der Lunge ankommen, müssen verschiedene biophysikalische Parameter stimmen“, erklärt Thomas Meyer, medizinischer Leiter und Geschäftsführer der Firma Inamed GmbH. „Die Teilchengröße und -verteilung des Aerosols, das aerodynamische Verhalten der Partikel, das Atemzugvolumen

met“, betont Meyer. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass allein der Atemmodus bestimmen kann, ob zwei Prozent oder die zehn- bis 20-fachen Wirkstoffmengen in der Lunge ankommen: Selbst wenn die Teilchengröße mit drei Mikrometern ideal gewählt und konstant gehalten wird, werden je nach Proband zwischen vier und 70 Prozent der Partikel in der Lunge deponiert.



Bei der Medikamenteninhalation beeinflusst die Atmungsgeschwindigkeit des Patienten die verabreichte Dosis und den Depositionsort. Die aus der GSF ausgegründete Firma Inamed entwickelte das Inhalationssystem AKITA (Anlage zur kontrollierten Inhalation therapeutischer Aerosole), mit welchem Atemmanöver gesteuert und standardisiert werden.

Quelle: Inamed/GSF



Patient am Mundstück des Verneblers zu inhalieren, so spricht ein Drucksensor an und die Steuerungseinheit öffnet das Ventil für einen vorgegebenen Zeitraum. Während dieser Zeit strömt das Aerosol mit konstanter Geschwindigkeit aus dem Vernebler, und der Patient wird zu einer langsamen, tiefen Atmung veranlasst. Er nimmt so ein für ihn eigens abgestimmtes, genau dosiertes Aerosolvolumen mit definiertem Fluss auf. Am Ende eines jeden Inhalationszugs zeigt AKITA® dem Patienten an, wie viele Inhalationszüge er noch durchführen muss, um exakt die gewünschte Wirkstoffmenge in der Lunge zu deponieren. Die Daten aller inhalierten Atemzüge werden auf der Smart Card gespeichert. So kann der Arzt feststellen, ob sich der Patient an das verordnete Behandlungsschema gehalten hat. Dadurch wird ausgeschlossen, dass unbefriedigende Therapieergebnisse auf die mangelnde

Mitarbeit des Patienten zurückzuführen sind. Da die Arznei außerdem mit dem Einatemstrom an die richtige Stelle in der Lunge gelangt, werden Nebenwirkungen, die entstehen, wenn die Partikel im falschen Bereich des Atemtraktes abgelagert werden, minimiert. In Studien mit Mukoviszidose-Patienten gelangten über 83 Prozent der Wirkstoffmenge in die Lunge und die Werte wichen zwischen den Probanden nur noch um weniger als drei Pro-

Zahlreiche Substanzen nimmt der Körper besser über den Weg der Inhalation eines Aerosols auf. Je nach Partikelgröße können so auch medizinische Wirkstoffe je nach therapeutischem Ansatz sehr schnell oder verzögert durch die Membran der Lungenbläschen ins Blut gelangen und von hieraus alle Organe erreichen.



Zahlreiche Substanzen nimmt der Körper besser über den Weg der Inhalation eines Aerosols auf. Je nach Partikelgröße können so auch medizinische Wirkstoffe je nach therapeutischem Ansatz sehr schnell oder verzögert durch die Membran der Lungenbläschen ins Blut gelangen und von hieraus alle Organe erreichen.

Quelle: B. Müller / GSF



Mit einer Gamma-Kamera können die Wissenschaftler der KKG und die Mitarbeiter von Inamed über mehrere Tage hinweg beobachten, wo sich nach der Inhalation markierte Teilchen festsetzen und wie lange sie dort verbleiben.

Quelle: B. Müller / GSF

zent voneinander ab. „Dadurch kann die Behandlungsdauer verkürzt und die jeweilige Inhalationszeit zum Teil bis auf ein Sechstel reduziert werden“, erklärt Scheuch. Bei teuren Medikamenten wie Antibiotika, Proteinen und Peptiden werden außerdem erhebliche Kosten eingespart und Nebeneffekte verringert.

Aerosol statt Tablette oder Spritze

Dass sich gezielte Inhalation bislang vor allem auf die Behandlung von Lungenerkrankungen beschränkt, soll sich – wenn es nach den Mitarbeitern von Inamed geht – in Zukunft ändern. Zahlreiche Substanzen nimmt der Körper

besser über den Weg der Inhalation eines Aerosols auf. Je nach Partikelgröße können Wirkstoffe sehr schnell oder verzögert durch die Membran der Lungenbläschen ins Blut gelangen und von hier aus alle Organe erreichen. Viele Leiden könnten so einfacher und für den Patienten angenehmer behandelt werden: Diabetiker würden ihre regelmäßige Insulin-Injektion durch einfache Inhalation ersetzen. Vor Operationen oder längeren Flugreisen könnte das notwendige gerinnungshemmende Heparin inhaliert statt unter die Haut injiziert werden. Via Aerosol aufgenommene Schmerzmittel könnten schneller wirken als geschluckte. Schon jetzt ist abseh-

bar, dass insbesondere Patienten mit Mukoviszidose, pulmonaler Hypertonie, Alveolarproteinose und α_1 -Antitrypsinmangel emphysem von der Inhalationstherapie profitieren können.

Aerosole zur schmerzfreien Diagnose

„Wir therapieren aber nicht nur mit Aerosolen, sondern nutzen sie auch zur Diagnose“, so Thomas Meyer von Inamed. Inhaliert ein Proband Aerosolpartikel, so kann man mit ihrer Hilfe etwa die Größe von Atemwegen und Alveolen ausmessen und ein Lungenemphysem – den Abbau von Alveolargewebe also, durch den sich die für den Gasaustausch wichtige innere Oberfläche der Lunge verkleinert – einfach diagnostizieren. Die Forscher machen sich dafür den physikalischen Vorgang der Sedimentation zu Nutze: Ein Mikrometer kleine Teilchen fallen im Schwerfeld der Erde pro Sekunde um etwa 25 Mikrometer. Da bekannt ist, dass eine gesunde Alveole beim Menschen einen Durchmesser von etwa 250 Mikrometer hat, müssten Partikel, die sich in den Alveolen aufhalten, nach zehn Sekunden nicht mehr ausgeatmet werden können, da sie sich bereits an einer Membran abgelagert haben. Aerosolphotometrisch kann man nun die Anzahl von ein- und ausgeatmeten Testpartikeln in der Größe eines Mikrometers direkt vor dem Mund des Probanden während der Ein- und Ausatmung messen. Je nachdem wie viele Sekunden der Proband nach der Inhalation die Luft anhält, werden nach der Atempause verschieden viele Partikel wieder ausgeatmet. Aus der Abnahme der Zahl der ausgeatmeten Partikel als Funktion der Atempausendauer wird die Dimension der Lungenperipherie berechnet. Diese einfache Anwen-

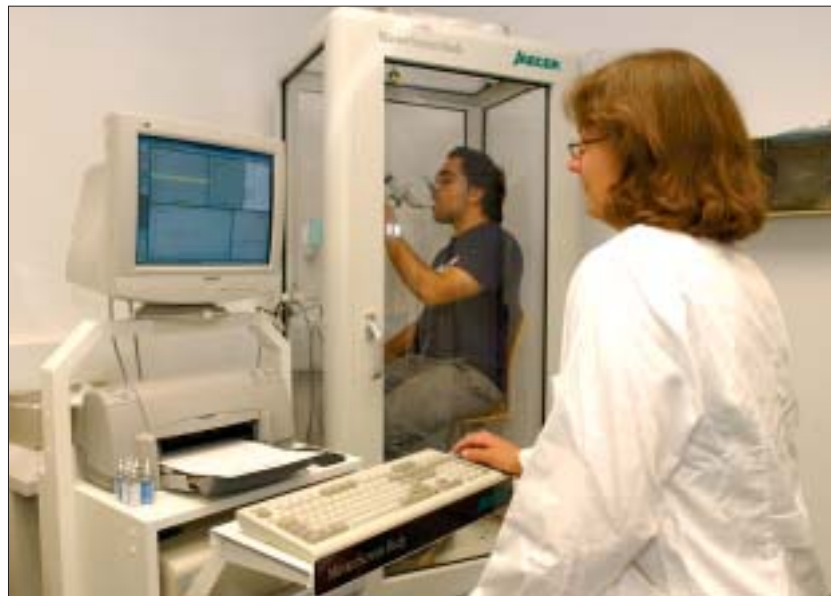
dung eines monodispersen inerten Aerosols kann zur Früherkennung genutzt werden. Sie wurde im GSF-Institut für Inhalationsbiologie entwickelt und erreicht in der Emphysemdiagnostik eine der hochauflösenden Computertomographie vergleichbare Empfindlichkeit – aber ohne Strahlenbelastung für den Patienten.

Auch Pharmafirmen profitieren

Mit inhalierten radioaktiv markierten Aerosolen kann zudem die Belüftung verschiedener Lungenbereiche und die Partikelclearance aus der Lunge gemessen werden. Inamed-Mitarbeiter betreiben hierfür zusammen mit den Asklepios-Fachkliniken eine Gamma-Kamera, die dreidimensionale Aufnahmen der Verteilung von radioaktiv markierten Partikeln in der Lunge machen kann, die dort zuvor in einem Inhalationsmanöver abgeschrieben wurden. Heute verwendet die Firma die Kamera auch, um zu überprüfen, ob inhalierte Medikamente in ausreichender Menge an ihrem Ziel angekommen sind. „Therapeutika, die in den Bronchien wirken sollen, bringen keinen Erfolg, wenn sie in den Lungenbläschen ankommen“, erläutert Meyer. Deshalb verfolgen die Inamed-Mitarbeiter oft über mehrere Tage mit der Gamma-Kamera, wo sich die markierten Teilchen festsetzen und wie lange sie dort verbleiben. Ihre Ergebnisse geben sie dann an die Hersteller von Inhalationsprodukten weiter.

Besserer Impfschutz durch Inhalieren?

Die Klinische Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ um Marion Frankenberger erforscht derzeit, ob Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) durch



Durch die Messung der Lungenfunktion mit dem Bodyplethysmographen wird die Wirksamkeit von Medikamenten zur Therapie von Lungenerkrankungen überprüft.

Quelle: B. Müller / GSF

inhalatives Immunisieren besser geschützt werden können als durch eine herkömmliche Spritze in den Muskel. COPD-Patienten leiden häufig unter Atemwegsinfektionen, zum Beispiel mit *Streptococcus pneumoniae*, den Verursacher der Lungenentzündung. Da die Bakterien in die Lunge eingeatmet werden, ist es wichtig, dass sie dort von der lokalen Immunabwehr sofort inaktiviert werden.

„Um diese Immunantwort optimal zu stimulieren, hatten wir die Idee, den Impfstoff inhalieren zu lassen“, sagt Frankenberger. Tatsächlich fanden die Wissenschaftler bei Probanden und bei Patienten eine gute Immunreaktion nach der Inhalation.

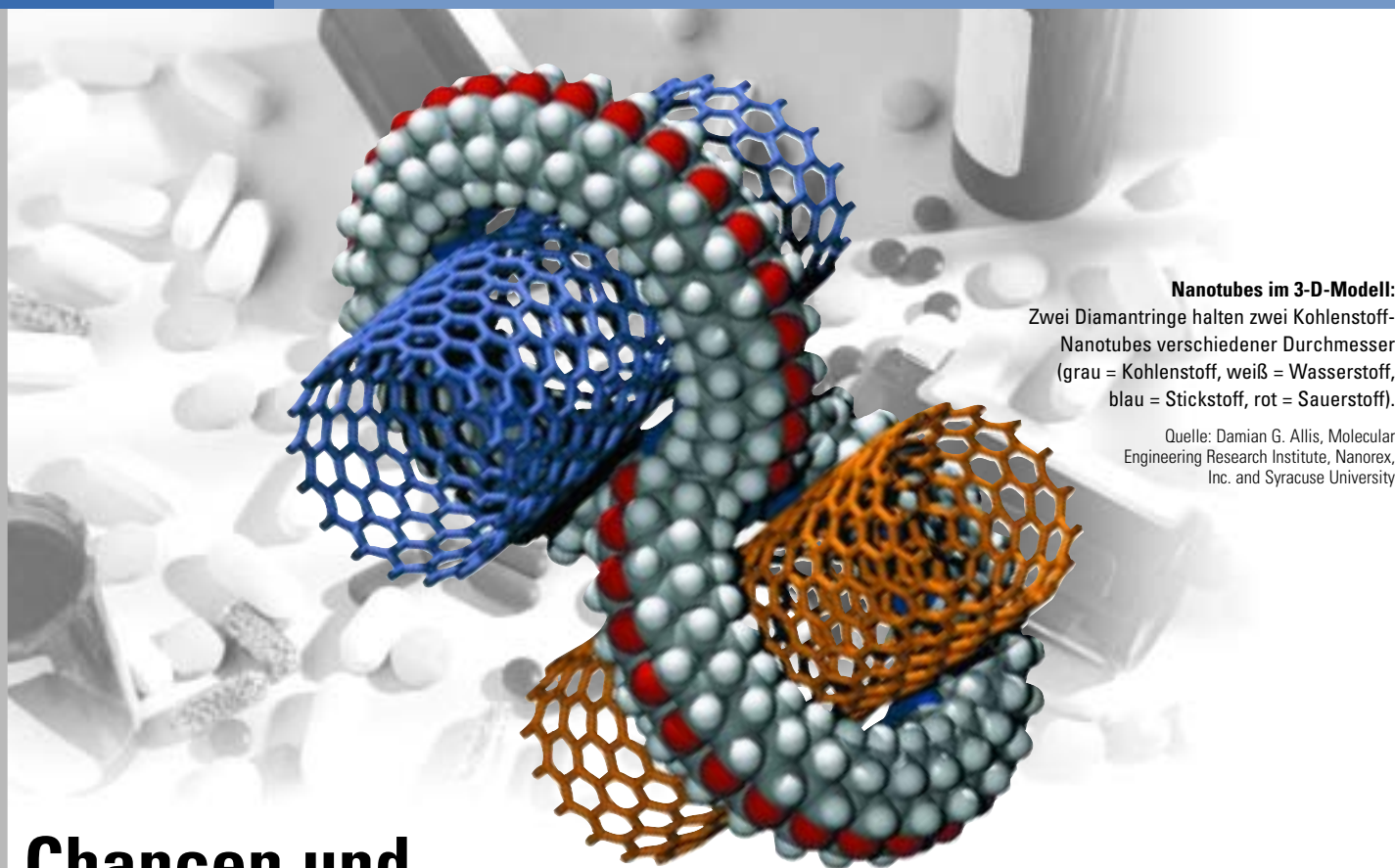
Nun müssen die Forscher klären, ob diese deutliche Antwort auch zu einem besseren Schutz führt. ■



Das enge Netzwerk und die räumliche Nähe zwischen Medizinern der Asklepios-Fachkliniken, GSF-Wissenschaftlern und Mitarbeitern der Firma Inamed in Gauting ermöglicht den produktiven Wissensaustausch zwischen Labor, Klinik und Produktentwicklung, von dem letztendlich die Patienten profitieren.

Quelle: Asklepios



**Nanotubes im 3-D-Modell:**

Zwei Diamantringe halten zwei Kohlenstoff-Nanotubes verschiedener Durchmesser (grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, blau = Stickstoff, rot = Sauerstoff).

Quelle: Damian G. Allis, Molecular Engineering Research Institute, Nanorex, Inc. and Syracuse University

Chancen und Risiken der Nanotechnologie

Schöne neue Welt?

Nanotechnologie - der jungen Wissenschaftsrichtung werden nahezu grenzenlose Entwicklungschancen zugeschrieben. Sie nutzt die große Reaktivität und die besonderen Eigenschaften winziger Partikel, um neue Produkte mit völlig neuen Eigenschaften zu entwickeln. Dabei vernachlässigen Enthusiasten nicht selten die mögliche Schattenseite der Nanotechnologie, die Frage nach den Risiken für Umwelt und Gesundheit. Nanotoxikologen an der GSF nehmen mit modernen, speziell auf Nanoteilchen ausgerichteten Methoden gezielte Risikoabschätzungen vor, um schon heute die Gefahren von morgen zu erkennen und damit zu bannen.

Während ultrafeine Partikel aus der Luft vor allem auf ihre Toxizität untersucht werden, konzentrieren sich Technologen auf den potentiellen Nutzen solcher Nanopartikel, die mit ganz speziellen Eigenschaften gezielt für Anwendungen in Wissenschaft, Medizin, Industrie und Technik und den normalen Konsum entwickelt werden. Nanopartikel und ultrafeine Partikel sind von der Größe her identisch, beide haben einen Durchmesser kleiner als 100 Nanometer. Allerdings

zeichnen sich Nanopartikel durch ihren gezielten Aufbau aus, während ultrafeine Partikel vor allem aus Verbrennungsprozessen stammen und komplizierte Zusammensetzungen und Strukturen aufweisen. Reduziert auf die Größe von nur wenigen Atomen entwickeln Materialien wie Kohlenstoff oder Metalloxide plötzlich bisher unerwartet quantenphysikalische Eigenschaften, die für neue Produkte interessant sind: Manche Substanzen sind chemisch besonders reaktiv, andere haben eine verbesserte

Leitfähigkeit oder extreme Härte. Farbe und Schmelzpunkt können sich ändern, alles Eigenschaften, die man normalerweise für ein gegebenes Material als konstant erachtet. Verantwortlich dafür ist vor allem die große Oberfläche der Winzlinge.

Nanopartikel - Perfekte Fährten für Medikamente

Genutzt werden die eigenen Gesetze der Nanowelt etwa in der Nanomedizin: Hier versuchen Forscher die Teilchen so zu manipu-

Bild siehe Druckausgabe

Titandioxid-Nanopartikel mit glatter Oberfläche werden als Antihalt-Beschichtung für Fenster oder Brillengläser verwendet.

Quelle: H.R. Bramaz

lieren und modellieren, dass beispielsweise Medikamente in ihrem Inneren aufgenommen werden und die Hülle dafür sorgt, dass das Medikament direkt zum Zielorgan transportiert werden kann. Das hätte den Vorteil, dass unerwünschte Nebeneffekte auf ein Minimum reduziert werden: So verpackt kann der Wirkstoff geringer dosiert werden, denn die Arznei käme dank dieser Fähre gezielt und ausschließlich an das erkrankte Gewebe; andere Organe wären nicht oder nur geringfügig beeinflusst. Konventionelle Medikamente werden zu einem großen Teil bereits im Magen oder in der Leber abgebaut, bevor sie das eigentliche Zielorgan erreicht haben. Außerdem ist das Ziel, dass diese trojanischen Pferde – anders als die eigentlichen Wirkstoffe – Barrieren wie Membranen wie zum Beispiel die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und wegen ihrer geringen Größe den natürlichen Reinigungszellen unseres Immunsystems, den Makrophagen, entgehen.

Im biochemischen oder molekularbiologischen Labor können heute bereits mit Hilfe ferromagnetischer Nanoteilchen, die mit entsprechenden Antikörpern beschichtet sind, ganz bestimmte

Zellen aus dem Vollblut isoliert werden. Des Weiteren kann DNA, gekoppelt an Nanopartikel, stabiler und effizienter in Zielzellen eingebracht, also Gentransfer durchgeführt werden.

„Jeden Tag werden neue Nanomaterialien entwickelt, die katalytisch chemische Reaktionen aktivieren und steuern können“, sagt Wolfgang Kreyling vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie. Am bekanntesten ist der „Lotuseffekt“: Durch Imitation der Oberflächenstruktur der Lotuspflanze werden etwa Scheiben so schmutzabweisend, dass der nächste Regen den Schmutzfilm einfach abspült. Auch in Cremes – vor allem für den Sonnenschutz – und in Kosmetika, in Druckern, Kopierern sowie in Farben, Lacken und Klebern werden



Nanoteilchen verwendet. Mit 205 Millionen Euro im Jahr 2003 hat Deutschland von allen EU-Mitgliedstaaten am meisten in die Nanotechnologie investiert. Vor allem industriell verwertbare Innovationen werden von der Regierung unterstützt.

Gefürchtet und doch gesucht

In der Nanotechnologie wird die hohe Reaktivität der Partikel gezielt gesucht, andererseits kann gerade durch diese reaktive Eigenschaft auch Gewebe geschädigt werden. Mögliche Folgen sind Entzündungen, allergische Reaktionen, Tumoren sowie Störungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Hirnfunktion. Mit besonderer Vorsicht müssen zum Beispiel so genannte Nanotubes behandelt werden, solange ihre Unbedenklichkeit nicht nachgewiesen ist. Diese Kohlenstoffröhrchen zeichnen sich durch besondere Festigkeit aus. Ihre spezielle Geometrie mit einer



Der Lotusblume verdankt ein berühmt gewordener Effekt in der Nanotechnologie seinen Namen: Durch Imitation ihrer Oberflächenstruktur werden etwa Scheiben so schmutzabweisend, dass der nächste Regen den Schmutzfilm einfach abspült.

Quelle: W. Barthlott, Univ. Bonn

Fähren für die Nanomedizin:

Forscher versuchen, kleine Teilchen so zu manipulieren, dass Medikamente in ihrem Inneren aufgenommen und direkt zum Zielorgan transportiert werden können.

Quelle: PhotoDisk Europe Ltd.

Nanopartikel
unter dem
Rasterelektronen-
mikroskop.

Quelle: H. R. Bramaz

Bild siehe Druckausgabe

Länge von bis zu 100 Mikrometern bei einer Dicke von nur wenigen Nanometern erinnert an spitze lange Nadeln. „Aufgrund ihrer faserförmigen Struktur sind Nanotubes eher mit Asbestfasern als mit rundlichen Partikeln zu vergleichen, Asbestfasern sind ähnlich lang, aber im Faserquerschnitt mindestens um den Faktor zehn größer“, erklärt Irene Brüske-Hohlfeld vom GSF-Institut für Epidemiologie. Über die Gesundheitsrisiken von inhalierten Asbestfasern war man sich lange Zeit nicht bewusst und die Expositionen besonders an den entsprechenden Arbeitsplätzen waren enorm hoch. Nach heutigen Schätzungen stirbt in Europa einer von 150 Männern, die zwischen 1945 und 1950 geboren wurden, am Pleuramesotheliom, das durch Asbestexposition verursacht wurde. „In Anbetracht solcher Spätfolgen wird deutlich, wie wichtig es ist, frühzeitig poten-

tielle Gefahren aufzudecken“, sagt Brüske-Hohlfeld.

Mit Nanotechnologie den Risiken auf der Spur

Bislang liegen keine epidemiologischen Studien über künstlich produzierte Nanopartikel vor, weil diese noch nicht lange genug im Einsatz sind. Einzig auf Vergleiche mit ultrafeinen Stäuben etwa aus Autoabgasen stützt sich bisher die Risikobewertung. Statt herkömmlicher Methoden aus der Toxikologie sollten vielmehr die Produkte der Nanotechnologie selbst getestet werden: Mit Hilfe von sehr schnellen, auf Nanotechnologie basierenden Testverfahren (High-Throughput screening methods) könnten zunächst die Hoch- oder Herunterregulierung von Genen in relevanten Zellen und Geweben und schließlich auch die Synthese von Proteinen und ihren Antagonisten geprüft werden. So würde

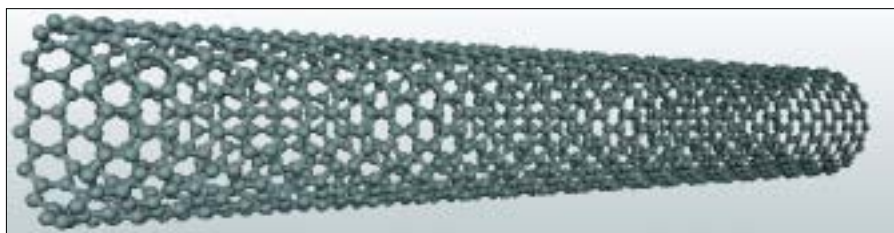
man erste wichtige Informationen über die Wirkung eines bestimmten Nanopartikels erhalten. Zum Schluss könnten überprüfende Tierstudien helfen, das Risiko genauer im gesamten Organismus einschätzen zu können. Die Anzahl von Versuchstieren wäre durch die spezifischen Tests deutlich reduziert.

„Wir müssen zuerst mögliche Gefahren kennen, die mit den Materialien verbunden sein können, bevor Nanoteilchen zum Einsatz kommen; mit der Anwendung müssen auch ihre möglichen Auswirkungen bekannt sein und zwar für den gesamten Lebenszyklus von der Produktion bis schließlich zu ihrer nachhaltigen Entsorgung“, betont Kreyling. Denn die im Labor produzierten Nanopartikel sind neue Produkte, die zumeist in der Umwelt nicht vorkommen. Für sie gelten im Zweifelsfall eigene physikalische und chemische Regeln. Werden sie in die Umwelt freigesetzt oder können Menschen sie aufnehmen, muss ihre unbedenkliche Anwendung geprüft werden. Dies gilt insbesondere für solche Nanopartikel, die in der Nanomedizin gezielt für den Einsatz im menschlichen Körper entwickelt werden.

Erkenntnisse aus Toxikologie und Epidemiologie mit dem Wissen über Nanopartikel, die im Labor künstlich produziert werden, zu verknüpfen, ist eine wichtige Aufgabe verschiedener GSF-Institute. Nanotoxikologie, so der Name dieser neuen Fachrichtung, ist für eine sichere und nachhaltige Nanotechnologie unverzichtbar.

Kohlenstoff-Nanoröhren auch

Nanotubes genannt (engl. carbon nanotubes), bestehen aus Graphitebenen, die zu Röhren aufgerollt sind. Der typische Durchmesser beträgt etwa 1 nm, die Länge kann bis zu einigen hundert Mikrometern oder sogar Millimetern betragen.



Quelle: R. Graupner, Univ. Erlangen

Die Nanowelt hat ihre eigenen Gesetze

Nanomaterialien stellen das gesamte toxikologische Wissen, das bisher in Chemie, Pharmakologie und Medizin erarbeitet wurde, vor neue Fragen. Bei Kohlenstoff zum Beispiel, einem gut erforschten chemischen Element, dachte man lange Zeit, dass es nur in zwei Elementarformen vorkommt, als Diamant und als Graphit.

Im Graphit verbinden sich die Kohlenstoffatome zu Hexagonen, also Sechsecken, wie man sie vom Maschendraht kennt. Jedes Kohlenstoffatom in einer Lage hat starke Verbindungen zu drei anderen Kohlenstoffatomen, aber die aufeinander „gestapelten“ Lagen werden nur durch schwache chemische Verbindungen zusammengehalten. Das bedeutet, dass sich die Lagen leicht voneinander lösen, was Graphit eine weiche, fettige Eigenschaft verleiht, ein ideales Schmiermittel also. Diamant hingegen besteht aus Kohlenstoffatomen, die mit vier weiteren Kohlenstoffatomen in der Form von Tetraedern verbunden sind, eine Struktur, die extrem hart ist. 1985 entdeckte eine Gruppe amerikanischer und englischer Wissenschaftler, dass Kohlenstoff in einer weiteren Elementarform vorliegen kann. Wird in einer Atmosphäre aus Heliumgas Graphit durch Laserstrahlen verdampft, entstehen neue Kohlenstoffmoleküle unterschiedlicher Größe, jedoch meist bestehend aus 60 Atomen. Diese Verbindungen sehen aus wie Fußbälle, 20 Hexagone (entsprechend den weißen Flächen auf dem Fußball) sind mit zwölf Pentagonen (entsprechend den schwarzen Flächen) kombiniert. Eben diese Form besitzt auch der Geodätische Dom, der 1967 für die Weltausstellung in Montreal von

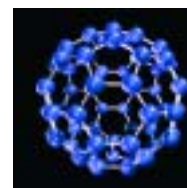
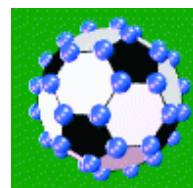


1967 entwarf der amerikanische Architekt **Richard Buckminster Fuller** für die Weltausstellung in Montreal seinen Geodätischen Dom. Fast 20 Jahre später entdeckten Forscher eine Klasse von Kohlenstoffmolekülen, für die sie 1997 den Nobelpreis erhielten. Sie gaben ihnen in Anlehnung an die große Ähnlichkeit zum Werk Buckminster Fullers den Namen Fullerene oder Buckyballs.

Quelle: www.zendome.de

Buckminster Fuller entworfen wurde. Daher werden die neu entdeckten Kohlenstoffverbindungen seither Buckminsterfullerene, oder kürzer Fullerene beziehungsweise Buckyballs genannt. Buckyballs gibt es auch im interstellaren Staub und in geologischen Formationen auf der Erde. Sie existierten also schon lange im Kosmos, für die Wissenschaft aber sind sie neu.

Buckyballs sind sehr stabil und halten hohe Temperaturen und Druckverhältnisse aus. Die Kohlenstoffatome können mit anderen Atomen und Molekülen reagieren, ohne ihre sphärische Struktur zu verlieren. Dadurch ließen sich neue chemische Verbindungen kreieren. Auch können Atome und kleinere Moleküle innerhalb der Buckyballs eingeschlossen und transportiert werden. Da Nanopartikel so klein sind, können sie in Zellen eindringen. Dies ließe sich nutzen, um dort Medikamente abzuladen oder



Bekanntester Vertreter der Fullerene

oder Buckyballs ist das Kohlenstoffmolekül C_{60} . Ähnlich prominenter Vertreter im Alltag mit frappierend ähnlicher Oberflächenstruktur: Der Fußball.

Quelle: Michael Mehring, Univ. Stuttgart, 2. Physikalisches Institut

Krebszellen zu therapieren. Andererseits haben neueste Untersuchungen ergeben, dass Fullerene im Gehirn von heranwachsenden Barschen oxidative Stressreaktionen auslösen.

Eine ganz neue Form von Kohlenstoff entdeckten kürzlich australische Wissenschaftler: Sie ist aus kleinsten Einheiten von Nanotubes wie ein Schaum zusammengesetzt und besitzt magnetische Eigenschaften. Daher trägt diese Form des Kohlenstoffs den Namen Nanofoam. Nanofoam könnte in der Medizin etwa für die Therapie



Bewertung und Folgen für die Bevölkerung

Risiko Feinstaub

In toxikologischen und umweltepidemiologischen Studien haben GSF-Wissenschaftler die gesundheitlichen Risiken durch Feinstäube in der Umwelt untersucht und wichtige Ergebnisse gefunden. Wie ordnen sich diese in den internationalen Wissensstand ein? Wie bewerten deutsche und internationale Gremien den Kenntnisstand und was bedeuten die identifizierten Risiken für die Bevölkerung?

Die amerikanische Umweltbehörde EPA hat 2004 eine umfassende Bewertung von Feinstäuben vorgelegt. Darin hält sie fest, dass die Exposition gegenüber Feinstaub negative gesundheitliche Auswirkungen auf Menschen mit Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Diese Einschätzung beruht sowohl auf der Bewertung epidemiologischer Studien zur Kurzzeit- und zur Langzeitexposition als auch der

Bewertung toxikologischer Studien sowie dosimetrischer Evidenz. Sie entspricht überwiegend der Bewertung durch die WHO Europa und den VDI für Deutschland.

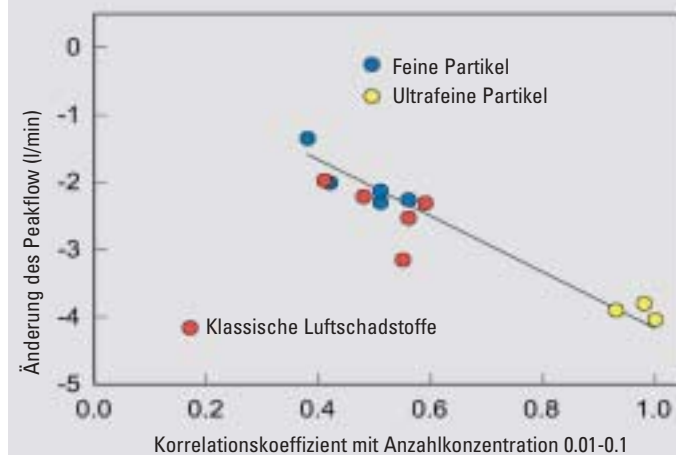
Die Liste der dokumentierten Kurzzeiteffekte ist lang: Sie reicht von erhöhten Mortalitätsraten, vermehrten Krankenhausaufnahmen und Arztbesuchen wegen Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen bis hin zu Veränderun-

gen des EKGs sowie anderer Funktionsparameter des Herz-Kreislauf-Systems und der Atemwege.

Im GSF-Institut für Epidemiologie wurde in mehreren Studien an Kindern und Erwachsenen mit Asthma untersucht, welche Rolle Partikel bei dieser Krankheit spielen. An Tagen mit hoher Partikelkonzentration traten vermehrt Asthmasymptome auf, die Lungenfunktion war leicht eingeschränkt und die Patienten benö-

tigten an den Folgetagen vermehrt Medikamente. Diese Zusammenhänge wurden vor allem bei Belastungen mit ultrafeinen Partikeln und weniger bei feinen Partikeln beobachtet.

Studien zur Langzeitexposition gegenüber Feinstaub ergeben einen statistischen Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit an kardiopulmonalen Ursachen und Lungenkrebs. Der daraus berechnete Verlust an Lebenserwartung in der Bevölkerung kann dabei die Größenordnung eines Jahres erreichen. Epidemiologen beobachten zudem, dass die Langzeitexposition mit Feinstaub zu chronischen Atemwegserkrankungen



Reduktion der Lungenfunktion in Abhängigkeit von ultrafeinen Partikeln, feinen Partikeln und anderen klassischen Luftschadstoffen (wie SO_2 oder Schwebstaub) bei erwachsenen Asthmatikern in Erfurt. Die Lungenfunktion von Asthmatikern nahm deutlich ab in Abhängigkeit von den ultrafeinen Partikeln als von anderen Luftschadstoffen.

Quelle: A. Peters

oder vermindertem Lungenwachstum führen kann. Das Fatale zudem: Möglicherweise erhöht chronische Feinstaubexposition auch die Empfindlichkeit gegenüber akuten Veränderungen in der Feinstaubbelastung. Der experimentelle Nachweis, dass die Dau-

erinhaleation von Partikeln aus der Umwelt die Entstehung von Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankungen beeinflusst oder sie sogar auslöst, steht bislang noch aus.

Ältere Erwachsene und Kinder sind als empfindliche Gruppen anzusehen. Neuere Studien wei-

Gesundheitsrisiken auf lange Sicht

Unser gegenwärtiges Wissen zum Zusammenhang zwischen der Mortalität bei Erwachsenen und der Langzeitbelastung durch Feinstaub basiert auf vier amerikanischen und einer europäischen Kohortenstudie. Am wichtigsten ist die Studie der American Cancer Society, in der die Risikofaktoren und der Zeitpunkt sowie die Todesursache der Kohorte mit Immissionsdaten von bis zu 156 Ballungsräumen der USA verknüpft wurden. Die Kohorte umfasste über 500 000 erwachsene Männer und Frauen, der Beobachtungszeitraum ging von 1982 bis 1998. Der Zeitpunkt und die Todesursache wurden durch persönliche Befragungen und die nationale Todesursachendatei der USA ermittelt. Die persönlichen Angaben der Probanden wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung erhoben. Für alle Todesursachen, kardiopulmonale Todesfälle und die Sterblichkeit an Lungenkrebs, waren die relativen Risiken für $\text{PM}_{2.5}$ statistisch signifikant erhöht und nahmen um 6,9 und 14 Prozent bezogen auf eine Veränderung von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{PM}_{2.5}$ zu.

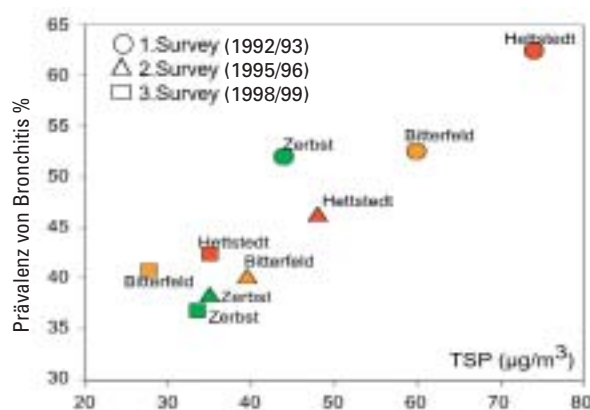
In den USA und Kanada fanden Wissenschaftler bei Kindern signifikante Assoziationen zwischen der Exposition gegenüber Feinstaub und der Verschlechterung der Lungenfunktion. In Ostdeutschland verzeichneten GSF-Wissenschaftler ein gehäuftes Auftreten von Bronchitis, Nebenhöhlenentzündungen und häufigen Erkältungen im

Zusammenhang mit Feinstaub. Auch ließ sich feststellen, dass die Ab- bzw. Zunahme der Feinstaubbelastung Einfluss auf die altersabhängige Entwicklung der Lungenfunktion bei Kindern nimmt. Der Umzug von Kindern in eine Stadt mit niedrigerer Feinstaubkonzentration war assoziiert mit einer beschleunigten Zunahme der Lungenfunktion. Umgekehrt ging der Umzug in eine Stadt mit höherer Feinstaubkonzentration mit einer verlangsamten Zunahme einher.

In Sachsen-Anhalt untersuchten GSF-Epidemiologen, welche Auswirkungen die Abnahme der Luftverschmutzung auf Atemwegserkrankungen und Symptome bei Schulkindern hat. In den Jahren 1992-1993, 1995-

1996 und 1998-1999 führten sie Querschnittsstudien in drei Gebieten durch, in denen eine deutliche Reduktion des Jahresmittelwertes der Schwebstaubkonzentrationen (TSP) in der Zeit zwischen den Surveys eintrat. Die Wissenschaftler unter Leitung von Joachim Heinrich beobachteten eine statistisch signifikante zeitliche Abnahme der Prävalenz von Bronchitis, Mittelohrentzündungen, häufigen Erkältungen und fieberhaften Infekten. TSP, das zu ca. 80% mit PM_{10} identisch war, wurde im Mittel um 50% reduziert (von 60 auf $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$), gefolgt von einem Abfall der Bronchitisprävalenz um 30% und der Prävalenz häufiger Erkältungen um 20%.

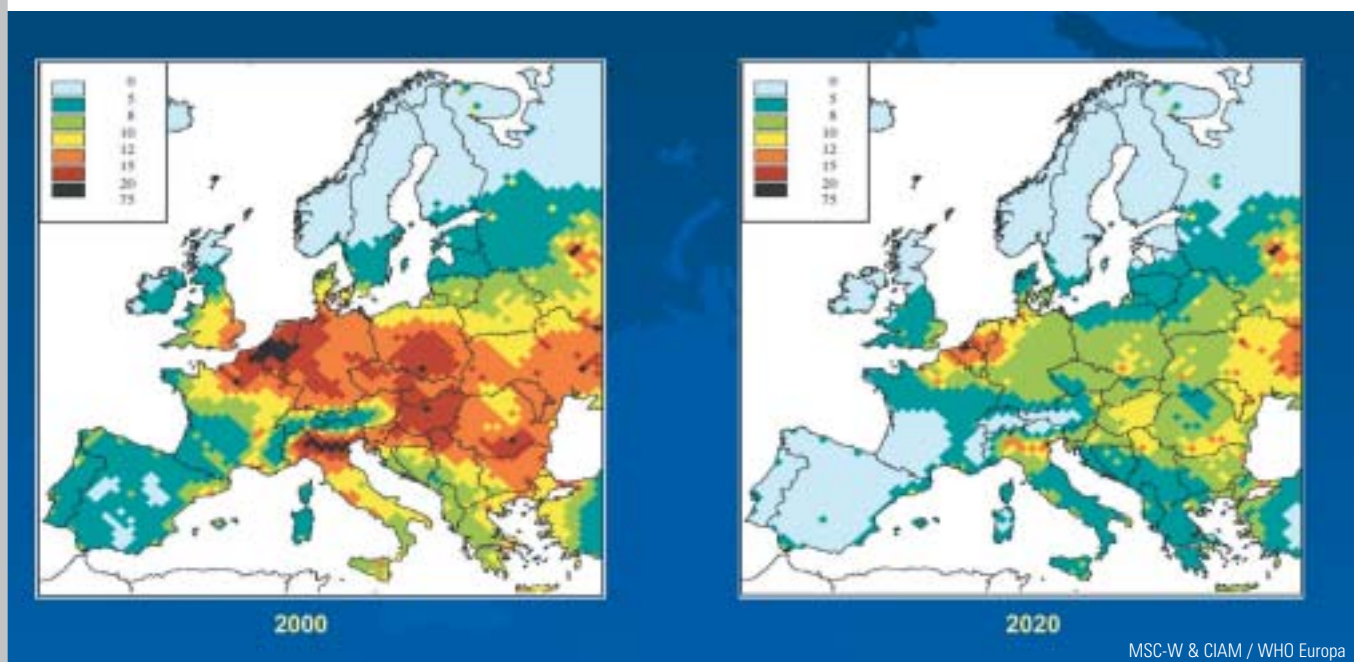
Prävalenz von Bronchitis bei Schulkindern und Luftqualität



Rückgang der Prävalenz

kindlicher Bronchitis mit Verbesserung der Luftqualität in Sachsen-Anhalt von 1992/93 bis 1998/99. Die Schwebstaubkonzentration (TSP = total suspended matter), die zu circa 80% mit PM_{10} übereinstimmte, wurde im Mittel um 50% reduziert (von 60 auf $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$), gefolgt von einem Abfall der Bronchitisprävalenz um 30%.

Quelle: J. Heinrich



MSC-W & CIAM / WHO Europa

Mittlere Jahreskonzentrationen an PM_{2,5}-Feinstaub in Europa (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$) von bekannten anthropogenen Quellen mit Ausnahme sekundärer organischer Partikel für das Jahr 2000 und Prognose für 2020. Die höchsten Belastungen finden sich derzeit in Regionen mit hoher Bevölkerungsdichte in Belgien, den Niederlanden und Norditalien. Auch ist der Westen von Nordrhein-Westfalen stärker betroffen. Bis 2020 wird ein erheblicher Rückgang der Belastung prognostiziert.

Quelle: Markus Amann, IIASA

sen darauf hin, dass es genetisch vorbelastete Bevölkerungsgruppen geben könnte, die auf Feinstaubbelastungen stärker reagieren. Auch gibt es Teile in der Bevölkerung, die aufgrund ihres sozioökonomischen Status von Feinstaubwirkungen stärker betroffen sind, oder weil sie an stark befahrenen Straßen oder in der Nähe anderer Quellen wohnen.

Die epidemiologischen Studien geben keine Hinweise auf eine Schwelle bei den Expositions-Wirkungs-Beziehungen zwischen Feinstaubexposition und Mortalität im Konzentrationsbereich, der von diesen Studien abgedeckt wurde. Dies bedeutet allerdings nicht, dass auf der individuellen Ebene kein Schwellenwert besteht. Wegen der großen Schwankung der individuellen Empfindlichkeit zwischen Personen wären individuelle Schwellen epidemiologisch kaum nachweisbar, auch wenn sie existierten. In der Praxis der Grenzwertfestsetzung geht man derzeit von einer linearen

Expositions-Wirkungs-Beziehung aus.

Feinstaubbelastung in Deutschland und Europa

PM₁₀ - Feinstaub: Auf der Grundlage der Messungen im Jahr 2001 an 160 Messstationen in Deutschland ergeben sich für PM₁₀ folgende Immissionskonzentrationen: Die Jahresmittelwerte betragen im ländlichen Bereich 10-18, beim städtischen Hintergrund 20-30, verkehrsnah 30-45 und industrienah 30-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM₁₀ (gültiger Grenzwert 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM₁₀). Der Tagesmittelwert von 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM₁₀ wurde verkehrsnah an 15 bis 100 und industrienah an 50 bis 90 Tagen des Jahres überschritten.

PM_{2,5} -Feinstaub: Bei Messungen an 20 deutschen Messstationen für PM_{2,5} wurden 2001 im ländlichen Bereich 10-15, beim städtischen Hintergrund 15-20, verkehrsnah 25-30 und industrienah 15-25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2,5} gemessen. Derzeit gibt es noch keinen Grenzwert für PM_{2,5}, auf der

Grundlage von Empfehlungen der WHO wird jedoch derzeit in der EU die Festsetzung eines Grenzwertes vorbereitet.

Ultrafeine Partikel: Die Belastungssituation für ultrafeine Partikel (Durchmesser kleiner als 0,1 μm) ist schwer zu charakterisieren, da es nur wenige Messungen gibt. Im Jahr 2001 wurden an den GSF-Messstationen in Erfurt und Augsburg Jahresmittel von circa 15.000 Partikel pro Kubikzentimeter (cm^3) gemessen. Darüber hinaus gibt es an verkehrsnahen Messpunkten Tagesmaxima von bis zu einer Million Partikel pro cm^3 .

Unterschiede im Risiko nach Größe und Chemie

In Hinblick auf die Partikelgröße zeigen die vorhandenen Studien, dass sowohl grobe als auch feine und ultrafeine Partikel Einfluss auf Mortalität und Krankheitsgeschehen nehmen. Die Datengrundlage ist am überzeugendsten für feine Partikel (PM_{2,5}). In Hinblick auf die chemische Zusammensetzung

spielen Partikel aus Verbrennungsprozessen die größte Rolle. Für grobe Partikel ($PM_{10-2.5}$) ist offen, wie groß möglicherweise der Beitrag biogener Prozesse (Endotoxine, Schimmelpilze) am Gesundheitsrisiko ist. Unwahrscheinlich ist, dass Erdkrustenpartikel, die vom Wind verweht werden, mit negativen Gesundheitseffekten assoziiert sind.

Der genauere Blick auf die Studienergebnisse ergibt ein nach Partikelgrößen differenziertes Bild: Es gibt umfangreiche epidemiologische Hinweise dafür, dass kurzzeitige PM_{10} -Exposition Auswirkungen auf die Mortalität und das Krankheitsgeschehen hat. Hieraus ergibt sich, dass PM_{10} (oder eine oder mehrere der PM_{10} -Komponenten) mit großer Wahrscheinlichkeit einen Beitrag zu adversen Gesundheitseffekten beim Menschen leisten. Eine zunehmende Zahl von epidemiologischen Studien zeigt Assoziationen zwischen kurzzeitiger $PM_{2.5}$ Exposition und adversen Gesundheitseffekten, woraus sich ergibt, dass $PM_{2.5}$ (oder eine oder mehrere $PM_{2.5}$ Komponenten) einen stärkeren Beitrag als PM_{10} zu den beobachteten Gesundheitseffekten leistet.

Eine begrenzte Zahl von Studien deutet darauf hin, dass ultrafeine Partikel zusätzlich zu feinen Partikeln gesundheitliche Auswirkungen in Hinblick auf Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Sterblichkeit haben. GSF-Daten aus Erfurt zeigen, dass feine Partikel nicht als Indikatoren für ultrafeine Partikel verwendet werden können.

Ist die Masse des Feinstaubes die relevante Messgröße?

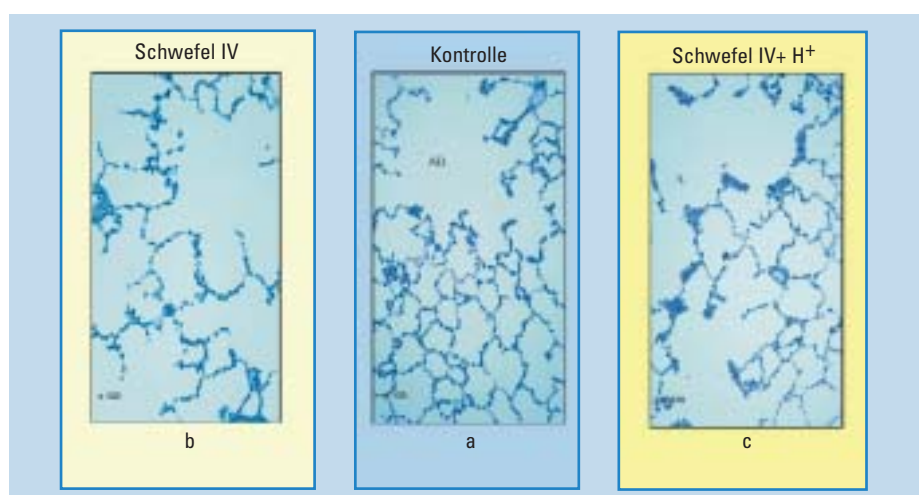
Diese Frage lässt sich derzeit vor allem toxikologisch beantworten. Weder die Partikelgrößenverteilung noch die chemische

Zusammensetzung der Partikel werden derzeit bei der gesetzlichen Regelung der Luftreinhaltung berücksichtigt. Es ist aber sicher nicht so, dass alle Bestandteile der Partikel dieselbe gesundheitliche Relevanz haben. So wird die Gefährlichkeit inhalierter Partikel tatsächlich nicht durch ihre Masse, sondern durch ihre Oberfläche bestimmt. Ferner ist es klar, dass die Partikel, die aus Verbrennungsprozessen stammen, erheblich relevanter sind als Bodenpartikel oder Reifenabrieb. Derzeit ist offen, welche gesundheitliche Bedeutung lösliche und nichtlösliche Anteile, flüchtige und nichtflüchtige Komponenten, anorganische und organische Verbindungen haben.

Feinstaub als alleiniger Übeltäter?

Immer wieder wird die Frage gestellt, ob sich die beobachteten Gesundheitseffekte von Feinstaub von den möglichen Auswirkungen gasförmiger Luftschadstoffe abgrenzen lassen. Obwohl die Partikelkonzentrationen mit den Kon-

zentrationen zahlreicher Gase korrelieren, lässt sich zumindest für die Kurzzeitwirkungen eine derartige Abtrennung zufriedenstellend durchführen. So konnte durch die Auswertung epidemiologischer Studien mit „Mehrschadstoffmodellen“ nachgewiesen werden, dass Feinstaub bedeutsamer ist als gasförmige Schadstoffe wie etwa Ozon, NO_2 , SO_2 und CO. Die Abgrenzung der Langzeitwirkungen verschiedener Schadstoffe voneinander ist dagegen schwieriger. Im GSF-Institut für Inhalationsbiologie erbrachten tierexperimentelle Langzeitstudien unter Leitung des damaligen Institutsdirektors Joachim Heyder mit schwefelhaltigen Partikeln - als Simulation für Schwefeldioxid - in umweltrelevanten Konzentrationen überraschende Resultate: Nach etwa sechsmonatiger Exposition zeigten sich erste signifikante Veränderungen nichtrespiratorischer Lungenparameter. Am Ende der zehnmonatigen Exposition beobachteten die Wissenschaftler Frühstadien eines Lungenemphysems. Bei gleichzeitiger Exposi-



Lungengewebe im Schnitt – Die Abgrenzung der Langzeitwirkung verschiedener Schadstoffe voneinander ist schwierig. Im GSF-Institut für Inhalationsbiologie erbrachten tierexperimentelle Langzeitstudien hierzu überraschende Resultate: Nach zehnmonatiger Exposition mit schwefelhaltigen Partikeln zeigen sich Frühstadien eines Lungenemphysems mit vergrößerten Lungenbläschen und einer reduzierten Oberfläche des Gasaustauschbereichs (b); nach ebenso langer Exposition mit schwefel- und zugleich säurehaltigen Partikeln bilden sich Frühstadien einer Fibrose mit verdickten Wänden am Eingang der Lungenbläschen, es zeigt sich zudem eine erhöhte Zellteilungsrate bei den Typ II Epithelzellen (c). Im Vergleich dazu: Gesundes Lungengewebe (a)

Quelle: W. Kreyling

tion mit sauren Partikeln trat dieser Effekt nicht ein.

Welche Rolle spielt der Feinstaub in Innenräumen?

Wie ist es möglich, dass statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Gesundheitseffekten und Außenluftkonzentrationen gefunden werden, obwohl die Menschen sich überwiegend in Innenräumen aufhalten? Studien zur Gesamtexposition des Menschen ergeben, dass die Feinstaubkonzentrationen aus Außenluft- und Innenraumquellen praktisch nicht korreliert sind und daher Feinstäube aus der Außenluft und im Innenraum als unabhängige Schadstoffe anzusehen sind, deren Auswirkungen man getrennt betrachten kann.

Insbesondere ist es nicht möglich, dass Feinstäube aus Innenraumquellen die gefundenen Assoziationen zwischen Feinstaubkonzentrationen in der Außenluft und gesundheitlichen Wirkungen vortäuschen.

Das Risiko rein rechnerisch

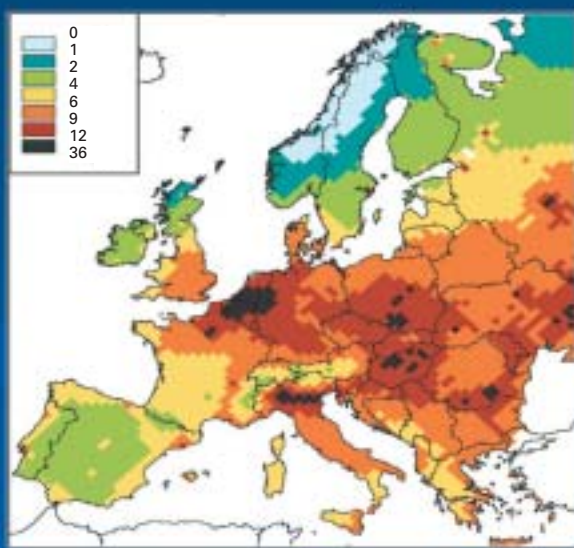
Um zumindest näherungsweise Aussagen über die Höhe von Gesundheitsrisiken jeglicher Art für die Bevölkerung machen zu können, wurden Verfahren der quantitativen Risikoabschätzung entwickelt. Die amerikanische Umweltbehörde EPA und die Weltgesundheitsorganisation WHO verwenden diese Ansätze seit längerem. Im Weltgesundheitsbericht der WHO aus dem Jahre 2002 wurden erstmals auch die Auswirkungen der Feinstaubbelastung betrachtet.

Die weltweit wichtigsten Risikofaktoren für die Mortalität in 2002 waren an erster Stelle Bluthochdruck, gefolgt von Rauchen, hohen Cholesterinwerten und Untergewicht. Die städtische Außenluftbelastung steht auf Rang 13, berechnet auf Basis der Studie der amerikanischen Krebsgesellschaft von Pope und Kollegen aus dem Jahr 2002.

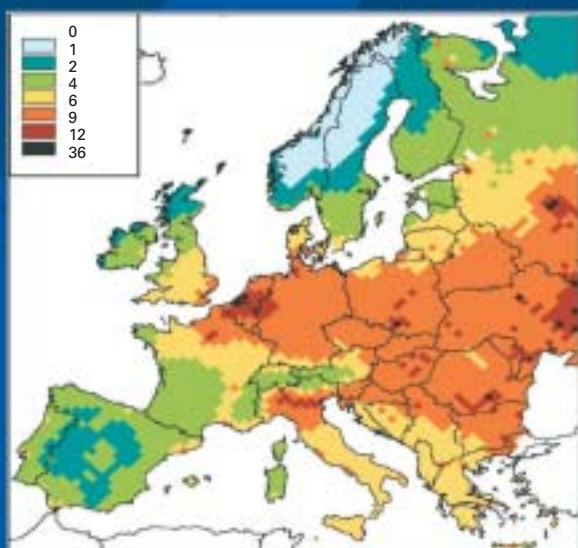
Eine analoge Berechnung des Gesundheitsrisikos durch Fein-

staub für die Bevölkerung in Deutschland erfolgte durch den Leiter des GSF-Instituts für Epidemiologie H.-Erich Wichmann: Im Jahr 2001 lebten in Deutschland ca. 82 Millionen Menschen. Von ihnen verstarben circa 830.000, was bei Berücksichtigung der Altersstruktur einer mittleren Lebenserwartung von etwa 78 Jahren entspricht. Die derzeitige mittlere Belastung der deutschen Bevölkerung durch Feinstaub beträgt ca. $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10} und ca. $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2.5}$. Legt man die Ergebnisse von Pope zugrunde, so steigt die Sterblichkeit pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2.5}$ um sechs Prozent an. Unter der Annahme einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung durch den Ursprung würde dies bedeuten, dass etwa neun Prozent der Sterblichkeit in Deutschland auf die $\text{PM}_{2.5}$ -Feinstaubbelastung zurückzuführen sind.

Sinnvoller aber ist es, nicht von zusätzlichen Verstorbenen zu sprechen, sondern vielmehr die Aus-



2000



2010

EMEP & IIASA / WHO Europa

Berechneter Verlust an Lebenserwartung in Monaten für die Jahre 2000 und 2010 in Europa, der der Belastung mit Partikeln $\text{PM}_{2.5}$ aus anthropogenen Quellen zugeschrieben wird. Im Jahr 2000 verkürzte sich den Berechnungen zufolge die Lebenserwartung europäischer Bürger im Mittel um neun Monate, für 2010 wird ein Rückgang auf circa sechs Monate erwartet.

Quelle: Markus Amann, IIASA

wirkungen auf die durchschnittliche Lebenserwartung zu betrachten. Denn die hier zu diskutierenden drei Todesursachen Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Lungenkrebs treten zumeist erst in höherem Lebensalter auf.

Der Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und verkürzter Lebenserwartung lässt sich durch eine lineare Beziehung annähern, solange die Veränderungen nicht deutlich über zehn Prozent hinausgehen. Für die Umrechnung bei Todesursachen im höheren Lebensalter gilt: Die Veränderung der Gesamtmortalität um ein Prozent entspricht einer Veränderung der Lebenserwartung um 0,09 Jahre oder 1,1 Monate. Für die Feinstaubbelastung in Deutschland ergibt sich daraus eine Verkürzung der Lebenserwartung um etwa 0,8 Jahre oder zehn Monate, also eine Verkürzung der Lebenserwartung von ca. 78 Jahren um etwa ein Prozent.

Abhilfe durch Dieselfußfilter

Im Auftrag des Umweltbundesamtes schätzte Wichmann im Jahr 2003 das Potential der Emissionsminderung durch den Einsatz von Rußfiltern bei Dieselfahrzeugen ab. Er ging dabei davon aus, dass Dieselfahrzeuge zur Feinstaubbelastung in Deutschland einen Beitrag von $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2,5}$ liefern. Daraus berechnete er - ebenfalls basierend auf der Studie von Pope, dass bei einer angenommenen sofortigen Ausstattung aller Dieselfahrzeuge mit Rußfiltern die Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung - wieder rein rechnerisch - um circa zwei Monate ansteigen würde.

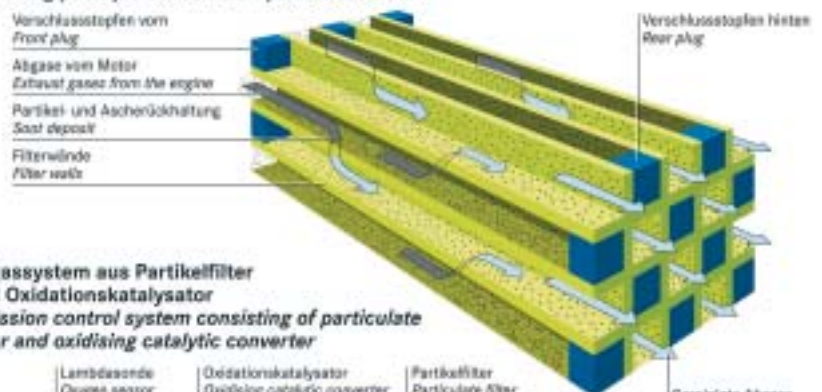
Unter Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen ergibt sich eine Spanne von ein bis drei Monaten. „Natürlich liegen diesen Zahlen zwangsläufig stark verein-

fachte Annahmen zugrunde, so dass sie nur als grobe Annäherung an die tatsächlichen Gegebenheiten verstanden werden“, ergänzt Wichmann.

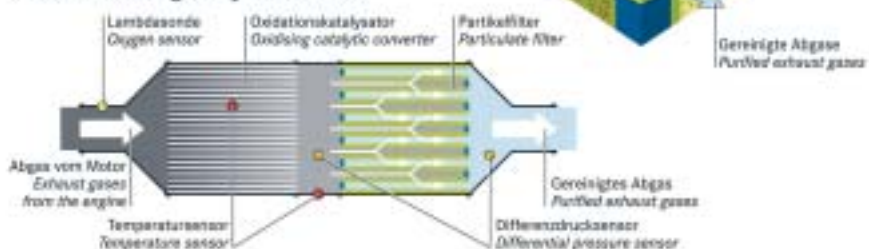
Warum ist nun gerade den Dieselfußemissionen eine so zentrale Rolle in der Feinstaubproblematik zuzuschreiben? Bekanntlich sind die Komponenten des Feinstaubs von höchst unterschiedlicher Toxizität. Vereinfacht kann man davon ausgehen, dass primär die Partikel

gesundheitsrelevant sind, die aus Verbrennungsprozessen stammen. Berücksichtigt man ferner, dass $\text{PM}_{2,5}$ an straßennahen Messstationen fast doppelt so hoch ist wie im städtisch-ländlichen Hintergrund und dass der Beitrag von Diesel-Pkw und -Lkw mehr als 90% der Rußemissionen in Deutschland ausmacht, wird die Bedeutung der Dieselfahrzeuge für die Frage des Gesundheitsrisikos durch Feinstaub klar. ■

Funktionsweise des Diesel-Partikelfilters
Operating principle of the diesel particulate filter

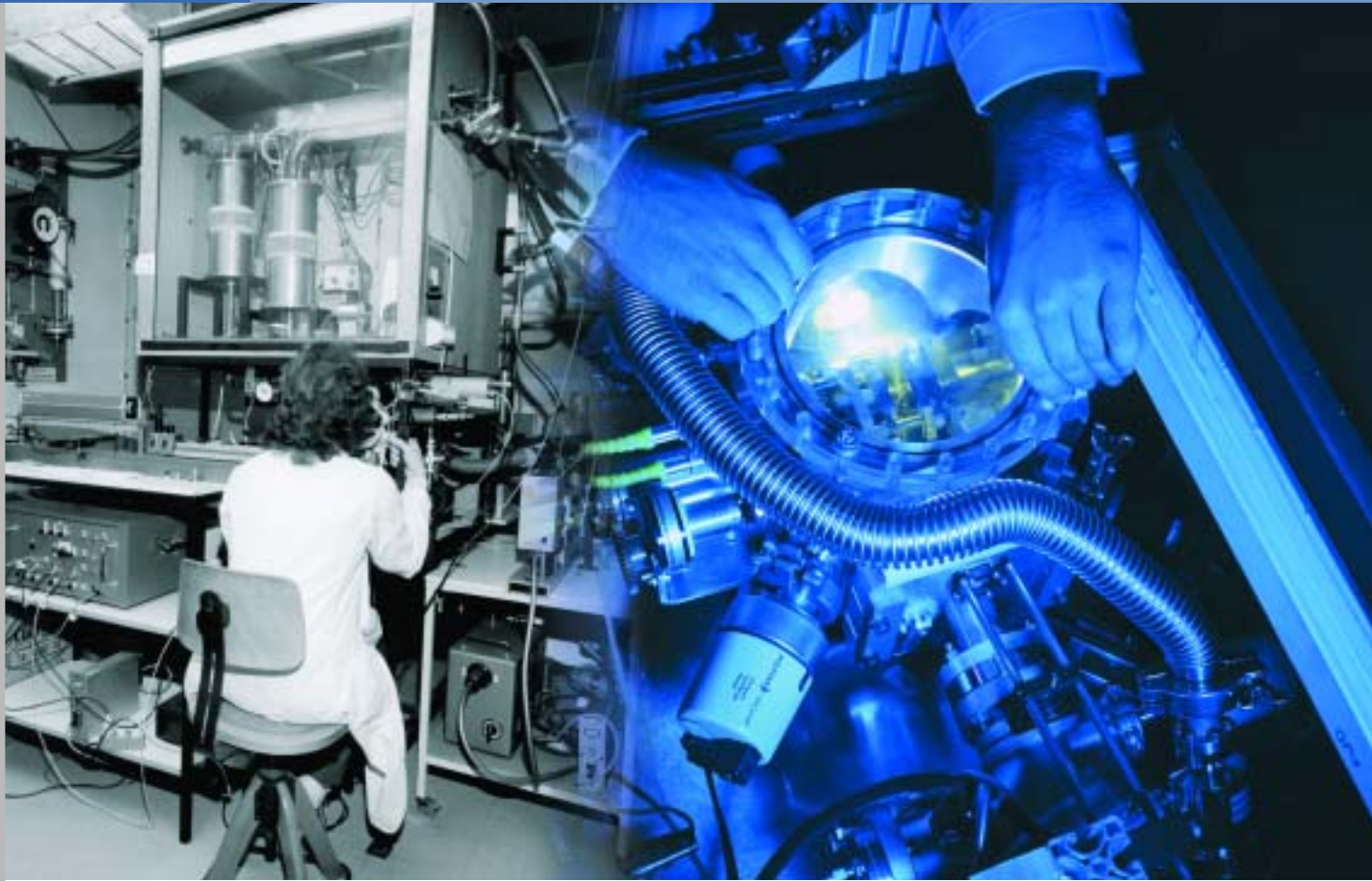


Abgassystem aus Partikelfilter und Oxidationskatalysator
Emission control system consisting of particulate filter and oxidising catalytic converter



Partikelfilter für Dieselmotoren reduzieren die Konzentration toxischer Partikel in der Umgebungsluft erheblich. Sie können daher einen wichtigen Beitrag zur Verminderung umweltbeeinflusster Gesundheitsstörungen leisten.

Quelle: Daimler Chrysler AG



Quelle: B. Müller / GSF

Fragen an die Forschung - Aerosolforschung quo vadis?

Gegenwärtig leben fünfzig Prozent der Weltbevölkerung in urbanen Gebieten, in 25 Jahren werden es mehr als sechzig Prozent sein. In den sich rasant entwickelnden urbanen Konglomeraten wird die Bevölkerung wesentlich höher mit Partikeln belastet als auf dem Land. Diese hohe Belastung der Hälfte der Weltbevölkerung mit Partikeln aus der Umwelt erfordert weltweite Anstrengungen, um das mit der Belastung verbundene potentielle Gesundheitsrisiko zu reduzieren.

Welche Partikelgrößen und -eigenschaften sollten zukünftig untersucht werden?

In der Aerosolforschung hat es in der letzten Dekade einen Paradigmenwechsel gegeben. Früher war man davon ausgegangen, dass die Toxizität mit steigender Größe der Partikel zunimmt. Aktuelle Forschungsergebnisse lassen jedoch den umgekehrten Schluss zu: Je kleiner ein Partikel ist, umso größer ist seine Toxizität oder „Gefährlichkeit“ für die Gesundheit des Menschen. Damit kommt den ultrafeinen

Partikeln (kleiner als 100 nm) eine ganz besondere Bedeutung zu. Sie fanden bisher wegen ihrer extrem kleinen Größe und damit vernachlässigbaren Masse im Gegensatz zu größeren Partikeln keine Berücksichtigung. Das mit der Inhalation ultrafeiner Partikel verbundene potentielle Gesundheitsrisiko, dem sich der Mensch nicht entziehen kann, motiviert und verpflichtet die GSF als Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, dieser aktuellen Fragestellung nachzugehen. Die Wir-

kung und Charakterisierung ultrafeiner Partikel sind ein Forschungsschwerpunkt in der GSF geworden. Weder die Partikelgrößenverteilung noch die chemische Zusammensetzung der Partikel spielen bei der gesetzlich geregelten Beurteilung der Luftqualität eine Rolle. In Ermangelung genauerer Daten wird die unterschiedliche chemische Zusammensetzung der Partikel und deren unterschiedliche biologische Relevanz nicht berücksichtigt, und ferner wird nur die Partikelmasse betrachtet. Es wird

somit unterstellt, dass ein $10\text{ }\mu\text{m}$ großes Partikel dasselbe toxische Potential hat wie etwa 600 Milliarden Partikel der Größe $0,01\text{ }\mu\text{m}$.

Ein Partikel wird als eine „Entität“ betrachtet, das per se eine biologische Wirkung verursacht. Man spricht deshalb von einer „physikalischen Toxizität“ der Partikel. Ob diese Philosophie auch für ultrafeine Partikel gilt, ist bisher nicht bewiesen und wird kontrovers diskutiert. Es könnte aber sein, dass es auch hier zu einem Paradigmenwechsel kommt, denn es gibt viele Hinweise, dass nur ein Teil der Partikelsubstanzen biologisch aktiv ist. Wenn es gelingt, diese Substanzen zu identifizieren, kann man in Zukunft biologisch relevante Substanzen aus den Partikeln eliminieren oder sie nicht erst in die Umwelt gelangen lassen. Diese Strategie wurde bereits erfolgreich angewandt, indem - zumindest in den Industrieländern - schwefelarme fossile Brennstoffe zur Energiegewinnung genutzt werden und es damit gelungen ist, Schwefeldioxid stark zu reduzieren oder durch bleifreies Benzin das biologisch aktive Blei weitgehend zu eliminieren.

Masse oder Oberfläche – was zählt?

Wenn die Gefährlichkeit inhalierter Partikel mit abnehmender Partikelgröße zunimmt, so wird die biologische relevante „Partikeldosis“ nicht durch die Größe der Partikel und damit durch ihre Masse, sondern durch die Oberfläche der Partikel bestimmt. Man kann dann in Zukunft die Luftqualität in der Umwelt nicht mehr oder nicht mehr allein aus der Massenkonzentration atmosphärischer Partikel ableiten, sondern nur oder zusätzlich aus der Oberflächenkonzentration dieser Partikel. Man kann beispielsweise die Massenkonzentration für die

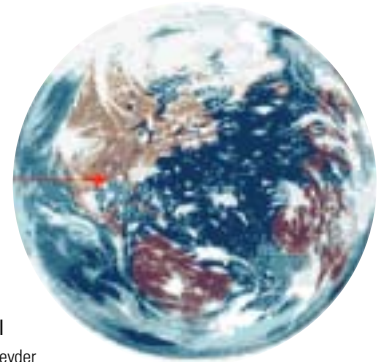


10 nm



Unvorstellbar klein: Ein etwa 10 Nanometer kleines Goldpartikel ist zehn Millionen mal kleiner als ein Fußball. Dieser wiederum ist 100 Millionen mal kleiner als die Erde.

Quelle: J. Heyder



Bewertung der löslichen Verbindungen in den Partikeln und die Oberflächenkonzentration für die Bewertung der unlöslichen Komponenten benutzen. Damit könnten chemische und physikalische Toxizität getrennt bewertet werden. Allerdings gibt es bisher keine Technologie, die Oberfläche - im Gegensatz zur Masse - von Aerosolpartikeln im Umweltaerosol mit hoher Zeitauflösung online zu messen.

Für die Massenbelastung sind hauptsächlich große Partikel verantwortlich, die ultrafeinen Partikel tragen nur wenig dazu bei. Auch wenn also die neuen Grenzwerte eingehalten werden, ist nicht gewährleistet, dass die Luft in Europa „sauber“ und das Gesundheitsrisiko kleiner geworden ist. Deshalb ist die Frage nach dem Partikelparameter, der die biologisch relevante „Dosis“ der im Atemtrakt abgelagerten Partikel beschreibt, die Frage geworden, der sich sowohl die biomedizinische als auch die technologische Aerosolforschung mit höchster Priorität widmen müssen.

Partikel oder Gase?

Außer den Partikeln gibt es eine Vielzahl gasförmiger Luftverunreinigungen, die mit dem Umweltaerosol von jedem Menschen dauerhaft inhaliert werden. Aber es ist bisher nur sehr wenig über die Wirkung mehrerer, gleichzeitig inhalierter Luftverunreinigungen bekannt. Zwar ergeben epidemiologische Abschätzungen, dass das

toxische Potential der partikelförmigen Luftverunreinigungen höher als das der gasförmigen Luftverunreinigungen ist. Ob dieses Potential aber allein den Partikeln zuzuschreiben oder ob es durch andere Luftverunreinigungen modifiziert ist, ist nach wie vor nicht bekannt. Wenn es beispielsweise einen Synergismus zwischen der Partikelwirkung und der Wirkung

Aerodynamisch oder geometrisch?

Weltweit wird die Massenbelastung der bodennahen Atmosphäre mit Partikeln (Partikelmasse PM) zur Bewertung der Luftqualität herangezogen. Allerdings gibt es nationale Unterschiede in dem Partikelgrößenbereich, der zur Massenbelastung beiträgt. In den Ländern der europäischen Gemeinschaft zählen dazu alle Partikel, deren aerodynamischer Durchmesser kleiner $10\text{ }\mu\text{m}$ ist (PM_{10}), während in den USA nur Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner als $2,5\text{ }\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) in die Luftqualitätsbeurteilung eingehen. Korrekterweise muss man jedoch den geometrischen und nicht den aerodynamischen Partikelgrößenbereich betrachten, wenn es um die Beurteilung des toxischen Potentials der bodennahen Atmosphäre geht. Der aerodynamische Durchmesser beschreibt die Transporteigenschaften von Aerosolpartikeln in einem mechanischen Kraftfeld. Er ist daher nur für Partikel im luftgetragenen Zustand von Bedeutung, beispielsweise für die Abscheidung von Partikeln im Atemtrakt. Der Definition des aerodynamischen Durchmessers liegt das Phänomen zu Grunde, dass ein großes Partikel mit kleiner Dichte mit derselben Geschwindigkeit im Erdfeld sinken kann wie ein kleines Partikel mit großer Dichte. Beide Partikel haben dann denselben fiktiven aerodynamischen, aber unterschiedlichen geometrischen Durchmesser. Beide Partikel können also nicht dieselbe biologische Wirkung haben.

Grenzwerte für PM₁₀-Feinstaub nach der EU-Richtlinie

1999/30/EG. Die EU-Feinstaubrichtlinie erlaubt 35 Überschreitungen von 50 µg/m³ PM₁₀ pro Jahr als 24-Stunden-Grenzwert. In Anbetracht der gemessenen Feinstaubimmissionen in den vergangenen Jahren wundern sich Wissenschaftler über die jüngste Aufregung anlässlich des frühen Überschreitens der EU-Feinstaubrichtlinie im Frühjahr 2005: Allein im Jahre 2001 ergaben die Aufzeichnungen an 160 deutschen Messstationen, dass der Tagesmittelwert von 50 µg/m³ für PM₁₀ verkehrsnah an 15 bis 100 und industriell an 50 bis 90 Tagen des Jahres überschritten war.

	Grenzwert	Zeitpunkt
Stufe 1		
24-Stunden-Grenzwert	50 µg/m ³ PM ₁₀ darf max. 35mal im Jahr überschritten werden	1. Januar 2005
Jahresgrenzwert	40 µg/m ³ PM ₁₀	1. Januar 2005
Stufe 2 *		
24-Stunden-Grenzwert	50 µg/m ³ PM ₁₀ darf max. 7mal im Jahr überschritten werden	1. Januar 2010
Jahresgrenzwert	20 µg/m ³ PM ₁₀	1. Januar 2010

* Vorgeschlagene Grenzwerte, die im Lichte neuer Informationen und Erfahrungen zu überprüfen sind.

eines Gases gibt, kann man die Partikelwirkung erheblich reduzieren, wenn das Gas aus dem Umweltaerosol eliminiert wird.

Von der Lunge in andere Organe?

Es hat sich gezeigt, dass ultrafeine Partikel in das Lungenepithel und -endothel eindringen und damit wohl auch in das Blut und mit ihm in andere Organe gelangen können. Deshalb wird gegenwärtig spekuliert, dass durch diese Partikel auch in dem kardiovaskulären System und dem Gehirn Partikel-assoziierte Reaktionen ausgelöst werden können. Dieser Aspekt kann dazu führen, dass der Personenkreis, der als empfindlich gegenüber dem inhalierten Umweltaerosol gilt und damit einem besonders hohen Risiko ausgesetzt ist, vor allem um Personen mit kardiovaskulären Vorschädigungen erweitert werden muss.

Besonders die ultrafeinen Partikel bedürfen noch genauerer Betrachtung: Wie genau erfolgt der Übergang von der Lunge in die Blutbahn, welche Reaktionen auf Partikel laufen im Gehirn ab, wie beeinflussen sie Leber, Nieren oder die Blutgerinnung? Bei humanen Expositionsstudien sollten vor allem potentiell empfindlichere Personengruppen untersucht werden, wie etwa Patienten mit leichtem Asthma, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, Herzkrankheiten oder Erkrankungen der Blutgefäße.

Die Folgen auf lange Sicht

Es gibt nur sehr wenige biologisch-toxikologische Studien, die sich mit der chronischen Wirkung inhalierter Partikel beschäftigen und den Versuch unternehmen, die Fragen zu beantworten, ob die Dauerinhalation von Partikeln aus der Umwelt, der jeder Mensch unterliegt, einen Einfluss auf die Entstehung von Erkrankungen der Lunge und des Herz-Kreislaufsystems hat, oder ob sie diese Erkrankungen sogar auslösen kann. Für gesunde Personen hat eine kurzfristige Erhöhung der Konzentration atmosphärischer Partikel wohl keine Konsequenzen. Es ist aber nicht bekannt, ob Gesunde in einer empfindlichen Lebensphase nicht langfristig doch auf die Dauerinhalation mit der Entwicklung entsprechender Krankheiten reagieren können. Empfindlich sind beispielsweise Kleinkinder, da sich ihre Organe in der Entwicklung befinden. So gibt es die epidemiologische Beobachtung, dass das Aufwachsen in Ballungsgebieten im ersten Lebensjahr mit einer höheren Prävalenz für Atemwegssymptome im Schulalter assoziiert sein kann.

Es kann aber auch Personen geben, die genetisch disponiert sind. Bei ihnen liegt ein genetischer Defekt in der Regulation molekularer oder zellulärer Reaktionsmechanismen vor. Dabei handelt es sich um einen latenten Defekt, der erst bei Exposition mit Partikeln zur Wirkung kommt. Da

beispielsweise nur etwa 15 Prozent der Zigarettenraucher eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung entwickeln, ist zu vermuten, dass bei ihnen eine ungünstige genetische Disposition vorliegt. Es ist deshalb denkbar, dass diese genetisch disponierten Personen auch durch die Dauerinhalation atmosphärischer Partikel „gefährdet“ sein können.

Es ist somit sehr wichtig, aufzuklären, welche Personengruppen in der Bevölkerung wegen des Alters, einer pathologischen Vorschädigung oder einer genetischen Disposition als Risikogruppen einzuordnen sind. Wenn dann die entsprechenden Dosis-Wirkungs-Beziehungen bekannt sind, kann man Grenzwerte sehr viel adäquater festlegen nach dem Prinzip, das schwächste Glied in der Gesellschaft ist das, das am meisten gefährdet ist und deshalb besonders geschützt werden muss.

Für Europa besteht noch großer Forschungsbedarf zu der Frage von epidemiologischen Langzeiteffekten durch Feinstaub. Neben der Mortalität sollte auch der Zusammenhang mit Atemwegs- und Herz-Kreislaufkrankungen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität untersucht werden. In epidemiologischen Kurzzeiteffektstudien gilt es, die gesundheitlichen Effekte von Feinstaub aus spezifischen Quellen zu untersuchen.

Expositionsstudien im Tierexperiment und an Freiwilligen könn-

Bild siehe Druckausgabe

Fullerene oder Buckyballs sind Kohlenstoffverbindungen, welche erst 1985 entdeckt wurden. Diese Nanopartikel sind sehr stabil und vertragen hohe Temperaturen, sie könnten zukünftig beispielsweise als Medikamentenfähren dienen. Neueste tierexperimentelle Untersuchungen weisen aber auch drauf hin, dass sie im Gehirn oxidative Stressreaktionen auslösen können. (Aufnahme mit dem Scanner-Tunnel-Mikroskop)

Quelle: H.R.Bramaz

ten weitere Aufklärung in Hinblick auf funktionelle Reaktionen am Herz oder dem Atemtrakt sowie auf lokale und systemische Entzündungsreaktionen erbringen. Obwohl eine steigende Zahl von Studien einen Zusammenhang zwischen Partikelexposition und Herzkreislauffeffekten sieht, liefern diese bislang nur ein fragmentarisches und teilweise widersprüchliches Bild der beteiligten komplexen biologischen Pfade.

Herausforderung Nanotechnologie

In der gleichen Zeit, in der Aerosolwissenschaftler der Materialforschung, Toxikologie und Epidemiologie begonnen haben, die biologische Wirkung ultrafeiner Partikel zu untersuchen, hat auch die wissenschaftliche Erforschung und die technische Anwendung nanoskalischer Materialien begonnen. Diesen neuen Materialien werden ungeahnte positive Auswirkungen auf die wissenschaftlich-technologische Entwicklung der westlichen Gesellschaften vorhergesagt. Da die Entwicklung, die Herstellung und die Anwendung dieser Nano-

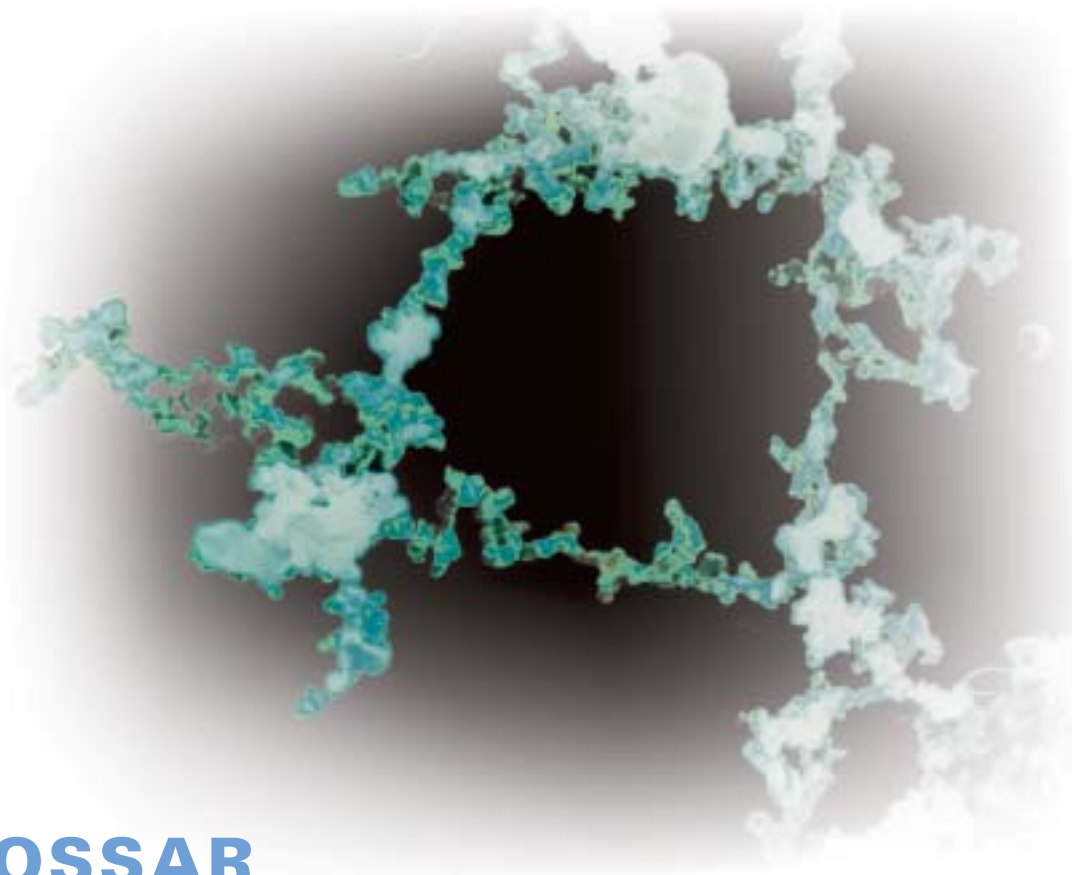
materialien durchaus auch zur Exposition von Personen führen kann, und diese neuen Produkte potentiell ähnliche biologische Reaktionen wie ultrafeine Partikel aus Umweltaerosolen hervorrufen können, erwachsen den Aerosoltoxikologen und -epidemiologen auch auf diesem Gebiet neue Aufgaben. Aber gleichzeitig eröffnet

sich die Möglichkeit, die stürmische Entwicklung in der Vielfalt der Anwendungen von Nanomaterialien mit der Erforschung potenzieller Wirkungen zu verbinden und so eine Kosten sparende, sichere und nachhaltige Einführung dieser neuen Technologie zum Wohle der modernen Gesellschaften zu gewährleisten. ■

14 offene Fragen auf einen Blick

Zahlreiche Fragen zu den Eigenschaften, zur Wirkung sowie zum gesundheitlichen Risiko von Umweltpartikeln sind in der Aerosolforschung noch offen oder nicht ausreichend beantwortet und dokumentieren zugleich großen Forschungsbedarf:

- Wie sieht die chemische Zusammensetzung von Umweltpartikeln im Detail aus?
- Welche Substanzen in Umweltpartikeln sind biologisch relevant?
- Gibt es neue Verbrennungstechniken mit geringerem toxischen Potential der Abgase?
- Wie sieht die Oberflächenkonzentration im Umweltaerosol aus?
- Welche Dosis-Wirkungsbeziehungen bestehen für die Wirkung von inhalierten Partikeln?
- Welche Kombinationswirkungen von Feinstäuben mit Gasen sind zu erwarten?
- Welche neuen Technologien kommen für die on-line-Messung der Partikeloberfläche in Frage?
- Welches sind die verantwortlichen Mechanismen für die Verbreitung der Partikel aus der Lunge in andere Organe?
- Welche Wirkung haben inhalierte Partikel auf Organe außerhalb des Atemtrakts?
- Wie wirken Mediatoren, die in der Lunge durch die Partikeldeposition abgesondert werden, auf andere Organe?
- Welche Risikogruppen sind von den Wirkungen inhalierter Partikel besonders betroffen?
- Welche chronischen Wirkungen zeigt die Inhalation von Umweltpartikeln?
- Wie sind die durch Partikel ausgelösten Reaktionen für die Gesundheit des Menschen zu bewerten?
- Wie hoch ist insgesamt das Risiko durch Inhalation von Umweltpartikeln einzuschätzen?



GLOSSAR

Aerosol

Zweiphasensystem bestehend aus Gas- und Partikelphase.

Alveolen

Lungenbläschen, die am Ende des Bronchialbaums im Lungengewebe, an den → Bronchiolen sitzen.

Anzahlkonzentration

Partikelzahl in einem definierten Luftvolumen.

Bronchiolen

Kleine und kleinste Atemwege.

Clearance, mukoziliäre

Abtransport von inhalierten Partikeln durch Schleimsekretion (mucus = Schleim) und wellenförmige Bewegung der → Zilien.

COPD

Engl.: Chronic obstructive pulmonary disease. Sammelbegriff für die chronisch-obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem. Beide Krankheitsbilder sind dadurch gekennzeichnet, dass der Luftstrom vor allem beim Ausatmen behindert ist und sich im Lauf der Jahre neben der Atemnot ein Gefühl der „Überblähung“ entwickelt. Husten und übermäßige Schleimproduktion sind weitere Symptome.

Cystische Fibrose

Erbkrankheit, auch unter dem Namen Mukoviszidose bekannt. Typisches Merkmal ist die Bildung eines sehr zähen Schleims in der Lunge.

Deposition

Hier: Ablagerung von Teilchen z.B. in der Lunge.

Diffusion

Hier: Transportprozess von Stoffen zwischen flüssigen Körpern.

Emphysem

Auch: Lungenemphysem, abnorm vermehrter Luftgehalt der Lunge infolge einer Überdehnung bzw. Blähung, die zum Zerplatzen von Lungenbläschen (Alveolen) führen kann.

Endothel

Einschichtige Zellschicht, die alle Blutgefäße bis hin zu den kleinsten Aufzweigungen, den Kapillaren, auskleidet.

Epithel

Zellverband, der innere oder äußere Körperoberflächen bedeckt.

extrathorakal

Außerhalb des Brustkorbs (= Thorax) gelegen.

Feinstaub

Kleine → Partikel, die tief in die Atemwege eindringen können.

Gammastrahlenspektrometrie

Messung der Wellenlängen und Intensitäten im Farbspektrum mittels Gammastrahlen. Aus den charakteristischen Spektrallinien können Rückschlüsse auf die in der durchstrahlten Substanz (z.B. Lunge) enthaltenen Elemente oder Verbindungen gezogen werden.

Genexpression

Synthese eines spezifischen Eiweißmoleküls nach dessen genetischem Bauplan.

Granulozyten

Eine von drei Arten weißer Blutkörperchen. Granulozyten werden, wie auch die Monozyten im Knochenmark gebildet, während die dritte Gruppe der Lymphozyten in den Organen und Geweben des lymphatischen Systems (Milz, Lymphknoten, Thymus) gebildet wird.

inert

Träge, wenig reaktionsfreudig.

Inhibitor

Stoff, der eine Reaktion verhindert, hemmt oder verzögert.

Inzidenz

Häufigkeit des Neuauftretens einer Krankheit innerhalb eines bestimmten Zeitraums, bezogen auf die gesunde Bevölkerung.

Lungenlavage, bronchoalveolär

Lungenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Gewinnung von Lungenflüssigkeit mit ihrem Eiweiß- und Zellmaterial. Die L. dient der Untersuchung des Funktionszustandes in den freien Zellen der Lunge und wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in tierexperimentellen Studien angewandt. Anhand von in den Zellen aufgenommenen fluoreszent, radioaktiv oder magnetisch markierten Teilchen können auch Größe und Menge von Partikeln bestimmt werden, die sich in der Lunge abgelagert haben.

Magnetpneumographie

Verfahren zur Messung des Ablaufs der → mukoziliären Clearance. Dabei werden magnetisch markierte unlösliche Aerosolpartikel über wenige Minuten inhaliert. Im Anschluss wird aus der extern ermittelten zeitlichen Abnahme der Thoraxaktivität oder des Thoraxmagnetfeldes auf die Ausscheidung der deponierten Teilchen geschlossen.

Makrophagen

Fresszellen. Makrophagen sind wichtige Vermittler der Immunabwehr und können Mikroorganismen und Zellbestandteile nach Aufnahme eliminieren (sog. Phagozytose). In den kleinen Bronchien und den Lungenbläschen (Alveolen) spielen sie eine wichtige Rolle bei der Elimination von Feinstaub. Sie sind aber nicht in der Lage, ultrafeine Partikel zu eliminieren.

Nanopartikel

Für die Anwendung in Wissenschaft, Medizin und Technik eigens entwickelte ultrafeine Partikel mit einem Durchmesser von kleiner als 100 Nanometern ($\leq 0,1$ Mikrometer, μm) und speziellen Eigenschaften.

Partikel, Particulate Matter (PM)

Teil (lat.: pars). Man teilt partikelförmige Stoffe nach dem aerodynamischen Durchmesser folgendermaßen ein:

Gesamtschwebstaub (Total Suspended Particulates, TSP) umfasst bei der derzeit üblichen Messung mittels Beta-Absorption Partikel mit einem Durchmesser $< 15 \mu\text{m}$. (Bei älteren gravimetrischen Messungen reichte der Partikeldurchmesser bis $35 \mu\text{m}$).

Der inhalierbare Schwebstaub umfasst Partikel $< 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}). Im deutschen Sprachraum spricht man auch vom PM_{10} -Feinstaub.

Der lungengängige Feinstaub umfasst Partikel $< 2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$). Im deutschen Sprachraum spricht man auch von $\text{PM}_{2,5}$ -Feinstaub.

Im englischen Sprachraum hingegen unterscheidet man zwischen fine particulates ($\text{PM}_{2,5}$) und coarse particulates (PM_{10} - $\text{PM}_{2,5}$). Die ultrafeinen Partikel umfassen Partikel $< 0,1 \mu\text{m}$ (UP). Sie können nicht nur tief in die Atemwege eindringen sondern auch in die Blutbahn übertreten.

Photometrie

Messung von optischen Strahlungsflüssen (Lichtintensitäten) mittels Photometern. Man unterscheidet in der Analysetechnik zwischen der Messung der Absorption, der Streuung (Streulicht) und der Fluoreszenz.

Prävalenz

Zahl erkrankter Personen im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung.

Protease

Biokatalysator bzw. Enzym, das andere Proteine zerschneiden kann. Proteasen dienen entweder dem Abbau oder der Aktivierung von Proteinen.

Retention

Hier: Rückhalt von Teilchen in der Lunge nach ihrer Ablagerung.

Rezeptoren

Charakteristische Oberflächenstrukturen auf bestimmten Zellen des Immunsystems (z.B. → T-Helfer-Zellen → oder Makrophagen), an welche u.a. Proteine passgenau andocken können.

Schwebstaub

Sämtliche festen und flüssigen Teilchen in der Außenluft, die nicht sofort zu Boden sinken, sondern eine bestimmte Zeit in der Atmosphäre verbleiben. → Partikel.

T - Helferzellen

Eine von zwei Arten der T-Effektor-Zellen, welche B-Zellen und Makrophagen aktivieren können. Sie entwickeln sich nach Kontakt mit Fremdkörpern aus T-Lymphozyten. T-Helferzellen können verschiedene Immunreaktionen auslösen bzw. verstärken.

Thorax

Brustkorb

Thrombose

Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel.

Thrombozyten

Blutplättchen; dünne, farblose Scheibchen mit einem Durchmesser von circa drei Mikrometern (μm). Sie entstehen im Knochenmark und unterstützen die Blutgerinnung.

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)

Entzündungsförderndes → Zytokin

Ultrafeine Partikel

→ Partikel

Zilien

Kleine Härchen auf der Oberfläche der großen Bronchien, die sich kontinuierlich Richtung Nasen-Rachenraum bewegen und dadurch Schleim nach oben transportieren. Sie dienen u.a. der Elimination von (größeren) Partikeln.

Zytokine

Eiweißmoleküle, die u.a. von Immunzellen gebildet werden. Sie funktionieren als Botenstoffe und steuern die Abwehr von Krankheitserregern. Sie wirken als Wachstumsfaktoren, aktivieren oder deaktivieren Zellen und dienen als Schutz vor Gewebeschädigungen.

BEI DER GSF KÖNNEN SIE ERHALTEN

Aus der Reihe mensch+umwelt:

- **Nahrungsmittel zwischen Natur und Retorte**
(Heft 14/2000)
- **Asthma und Allergien – Wenn die Luft zum Atmen fehlt**
(Heft 15/2002)
- **Was verraten unsere Gene?**
(Heft 16/2003)
- **Grüne Gentechnik in Forschung und Anwendung**
(Heft 17/2004/5)

Informationsmaterial über das GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit:

- **Faltprospekt GSF in Kürze** (deutsch und englisch)
- **GSF-Jahresbericht** (deutsch/englisch)
- **Das Genomanalysezentrum im GSF – Forschungszentrum**

Anforderung per Postkarte an:

GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Öffentlichkeitsarbeit
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
E-Mail: oea@gsf.de



■ **In Neuherberg, im Norden Münchens**, befindet sich auf einem 50 ha großen Gelände der Hauptsitz des GSF – Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in der Helmholtz-Gemeinschaft. Zudem unterhält die GSF das Forschungsbergwerk Asse in Remlingen bei Wolfenbüttel sowie Institute in der Stadt München.

■ **Das Forschungs- und Entwicklungsprogramm** des GSF – Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit dient der Lösung öffentlicher Aufgaben im Bereich der Umwelt- und Gesundheitsforschung. Die Arbeiten konzentrieren sich auf den Schutz des Menschen und seiner Umwelt vor schädigenden Einflüssen von Strahlung und Chemikalien sowie auf die Nutzbarmachung von naturwissenschaftlich-technischen Erkenntnissen für die Verbesserung der Gesundheit des Menschen in seiner Umwelt.

■ **Gesellschafter der GSF** sind die Bundesrepublik Deutschland zu 90 Prozent und der Freistaat Bayern zu zehn Prozent. Das Gesamtbudget beträgt rund 164 Millionen Euro. Die Zahl der Beschäftigten liegt bei rund 1650 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern. Als **Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.**, der größten öffentlichen Forschungsorganisation Deutschlands, bringt die GSF ihre Arbeiten in die Programme der Forschungsbereiche „Gesundheit“ sowie „Erde und Umwelt“ ein.

■ **Die Arbeiten des GSF – Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit** sind am Bedarf von Wissenschaft, Gesellschaft und Wirtschaft orientiert und dienen dem Schutz des Menschen und seines Lebensraumes. Vorrangig werden Fragestellungen bearbeitet, die einer langfristigen und disziplinenübergreifenden Bearbeitung bedürfen. Einmalig ist hier die multidisziplinäre Verknüpfung von Umwelt- und Gesundheitsforschung sowie die einheitliche Betrachtungsweise der Belastung von Mensch und Umwelt. Die effiziente Vernetzung dieser fächerübergreifenden Forschung in der GSF, in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und in nationalen und internationalen Kooperationen schafft hohes Wissenspotenzial für effizientes Risikomanagement und die Beratung gesellschaftlicher und politischer Entscheidungsträger.

■ In der **GSF** werden die grundlegenden Schutzmechanismen erforscht, die Mensch und Umwelt gesund erhalten. Die GSF ist auf den Gebieten der Biomedizin und der Umweltforschung in der einzigartigen Position, diesen übergreifenden Ansatz in den Mittelpunkt ihrer **Forschungskonzeption** zu stellen. Wichtige Schwerpunkte der Gesundheitsforschung sind die genetischen und immunologischen Grundlagen von Schutz- und Abwehrfunktionen sowie ihrer Dysfunktion bei der Krankheitsentstehung sowie die Identifizierung neuer Faktoren, die zu Krankheit oder Gesundheit beitragen. Damit schlagen die Arbeiten der GSF den Bogen von der Erforschung grundlegender Mechanismen zellulärer Funktion und Entwicklung bis hin zur Anwendung innovativer Therapieansätze in klinischen Studien.